

Aus der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger

**Wertigkeit der optischen Kohärenztomographie der
retinalen Nervenfaserschichtdicke im Vergleich zur
klinischen Diagnostik in der Beurteilung des Verlaufs von
demyelinisierenden Erkrankungen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Nadine Hönig

aus Starnberg

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Ehrt

Mitberichterstatter: PD Dr. J. Havla

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Kathrin Hartmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung : 21.09.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	1
2. Einleitung	3
2.1 Die Netzhaut und das visuelle System	4
2.2 Neuritis nervi optici	7
2.3 Multiple Sklerose.....	8
2.4 Neuromyelitis optica.....	9
2.5 Bewährte Diagnostik.....	10
3. Fragestellung und Zielsetzung	12
4. Patient und Methodik.....	13
4.1 Patientenkollektiv.....	13
4.2 EDSS-Score	14
4.3 Klinische Untersuchungsmethoden	14
4.3.1 Fernvisus.....	14
4.3.2 Kontrastempfindlichkeit	16
4.3.3 Perimetrie	19
4.3.4 Optische Kohärenztomographie	23
4.4 Statistische Auswertung und Datenverarbeitung	27
4.5 Fehlermöglichkeiten.....	28
5. Ergebnisse	28

5.1 Kohortenübersicht	28
5.2 Grundlagen.....	29
5.3 Subgruppenunterschiede hinsichtlich Geschlechtes, Alter, Erkrankungsdauer und EDSS-Score	31
5.3.1 Subgruppenunterteilung nach der Anzahl von NNO betroffenen Augen	31
5.3.2 Subgruppenunterteilung nach der Art der Erkrankung, MS ohne und mit Sehnerventeilung sowie NMO	32
5.4 Analysen zum Zeitpunkt Studienbeginn t0	33
5.4.1 Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht im Ringscan (pRNFL).....	33
5.4.2 TMV, GCIPL und funktionelle Wert	34
5.4.3. Subgruppenunterschiede hinsichtlich der Parameter zum strukturellen und funktionellen Sehen.....	35
5.4.4 Zusammenhang der Erkrankungsdauer und der untersuchten Parameter	42
5.4.5 Korrelation der Parameter des visuellen Systems mit dem allgemeinen Behinderungsstatus (EDSS)	44
5.4.6 Struktur- Funktionsbeziehung	47
.....	54
5.4.7 Untersuchungen des gesunden Partnerauges	54
5.5 Analysen in der Longitudinalen.....	55
5.5.1 Vergleich der Mittelwerte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten (t 0 bis 3 Jahre)	55
5.5.2 Analyse der Steigungen für alle 30 Probanden.....	63
5.5.3 Korrelation der strukturellen Veränderungen mit funktionellen Veränderungen	65

5.5.4 Korrelation der strukturellen Veränderungen der einzelnen Sektoren des pRNFL mit Empfindlichkeitsverlusten des entsprechenden Bereichs im Gesichtsfeld	67
5.5.5 Vorhersagewert des funktionellen Sehens durch RNFL und TMV	68
5.5.6 Kompensation der strukturellen Veränderungen	68
5.5.7 Analyse der Steigung nach Subgruppen unterteilt	70
5.5.8 Subgruppenunterteilung nach der Erkrankungsdauer	73
5.5.9 Vergleich des NNO betroffenen Auges mit dem gesunden Partnerauge hinsichtlich der Veränderung über die Zeit.....	74
5.6 Einzelfallbetrachtung der fünf Probanden mit akuter NNO zum Studieneintritt.....	76
6. Diskussion	83
6.1 Grundlagen und Zusammenfassung	83
6.2 Untersuchungsmethoden	84
6.3 Methodische Schwächen der Studie	86
6.4 Ergebnisse zum Zeitpunkt t0	87
6.4.1 Ergebnisse des pRNFL- Ringgscan.....	87
6.4.2 Ergebnisse des Volumenscan der Makula	88
6.4.3 Einteilung der Gesamtkohorte in Subgruppen	89
6.4.4 Untersuchungen am Partnerauge.....	89
6.4.5 Ursachen der strukturellen Einbußen bei Probanden ohne vorausgegangener NNO	90
6.4.6 Abgrenzung der NMO zu MS	91
6.4.7 Assoziation von OCT- Markern mit dem Schweregrad der Ausprägung gemessen im EDSS-Score	92

6.5 Longitudinale Untersuchungsergebnisse	93
6.5.1 Allgemeine Untersuchungsergebnisse im Studienverlauf	93
6.5.2 Betrachtung der Steigungswerte zur Analyse longitudinaler Veränderungen.....	94
6.5.3 Korrelation der funktionellen und strukturellen Verluste im Studienverlauf	95
6.5.4 Topographische Struktur-Funktionsanalyse mittels Kombination der OCT Aufnahmen und der HEP-Perimetrie.....	95
6.6 Akute NNO	96
6.7 Abschließende Beurteilung der Verwendung des OCT's in der klinischen Diagnostik bei MS Patienten	98
7. Zusammenfassung	99
8. Abstract.....	100
9. Literaturverzeichnis	102
10. Abbildungslegende	110
11. Tabellenverzeichnis.....	112
12. Anhang	115
13. Eidesstattliche Versicherung	117
14. Danksagung	118
15. Lebenslauf	119

1. Abkürzungsverzeichnis

BM	Basalmembran
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDF- Perimetrie	Flicker-Defined -Form Perimetrie
GCL	Ganglienzellschicht
GCIPL	Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht
HEP	Heidelberg- Engineering Perimetrie
HEP-MD	mittlere Defekttiefe der Perimetrie gemessen in Dezibel (dB)
IPL	Innere plexiforme Schicht
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MS-N-NNO	Multiple Sklerose Probanden ohne NNO
MS-NNO	Multiple Sklerose Probanden mit NNO
NMO	Neuromyelitis optica
NNO	Neuritis nervi optici
OCT	optische Kohärenztomographie
PMB	papillomakuläres Bündel
pPMB	PMB Wert gemessen im RNFL Ringscan
vPMB	PMB Wert gemessen im Volumenscan
RNFL	retinale Nervenfaserschicht

RNFL-Sektor T	temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht
RNFL-Sektor N	nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht
pRNFL	peripapilläre retinale Nervenfaserschicht
RNF-SD	retinale Nervenfaserschichtdicke
SD-OCT	Spectral Domain OCT

2. Einleitung

Unter einer demyelinisierenden Erkrankung versteht man pathologische Prozesse, bei denen es zu einer degenerativen Zerstörung der Myelinscheide der Axone des zentralen oder peripheren Nervensystems kommt. Durch die Schädigung des Myelins wird die zu Nervenleitung unterbrochen, wodurch Defizite in jedem Teil des Nervensystems entstehen können (Hassenstein, 2013).

Die Multiple Sklerose (MS) ist einer der häufigsten demyelinisierenden Erkrankungen. Es handelt sich um eine entzündlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems, welche zur Demyelinisierung der Axone im Gehirn, Auge und Rückenmark führt (Compston, Coles, 2008b). Die Prävalenzrate in Deutschland wird nach Ergebnissen diverser epidemiologischen Studien mit 149,1 auf 100.000 Bürger angegeben (Hein, Hopfenmüller, 2000). Die jährliche Inzidenz der MS in Deutschland wird mit ca. 3,5-5 pro 100 000 Einwohnern beschrieben (Hirst 2009). Häufige Symptome sind dabei visuelle Beeinträchtigungen. Bei bis zu 25% der Patienten kann eine Entzündung des Sehnervs als Erstsymptom der Erkrankung diagnostiziert werden (E. Frohman 2005). Bei fast 40% treten Sehstörungen im Verlauf der Erkrankung auf (Cantore, 1996). Infolge einer Sehnervenentzündung kommt es zu einer Ausdünnung der Nervenfaserschicht. Diese Veränderungen können mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) dargestellt werden (Hassenstein, 2013). Die OCT stellt ein nicht invasives Verfahren dar, welches eine sehr schnelle und dreidimensionale Beurteilung der Netzhaut ermöglicht. Die Netzhautveränderungen können mit Normwerten der Datenbank verglichen und mit Einschränkungen der Sehfunktion in Verbindung gebracht werden.

Der technische Fortschritt der spektralen optischen Kohärenztomographie (SD-OCT), ermöglicht die Betrachtung von Netzhautveränderungen im zeitlichen Verlauf. Mit der AutoRescan-Funktion können SD-OCT-Aufnahmen an der gleichen Stelle wiederholt werden, sodass Veränderungen im Mikrometerbereich beobachtet werden können (Heidelberg Engineering GmbH, 2014).

Das Ziel dieser Studie war es, den Verlust der retinalen Nervenfaserschichtdicke bei Patienten mit Multiple Sklerose (MS) und Neuromyelitis optica (NMO), mit Hilfe der OCT näher zu beleuchten. Die Verknüpfung einer eingeschränkten Sehfunktion mit den messbaren Veränderungen der retinalen Strukturen im OCT, sollten dabei das Verständnis des Zusammenhangs der neuronalen Degeneration mit ihren klinischen Symptomen verbessern.

Zudem sollte über den Zeitraum der Studie der Krankheitsverlauf mit den Veränderungen neuronalen Verluste verglichen werden.

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurden bei MS und NMO Patienten die retinale Nervenfaserschichtdicke (RNFS), das totale Makulavolumen (TMV) und die Ganglienzell- und innere plexiforme Schichtdicke (GCIPL) mittels OCT gemessen, sowie die funktionellen Parameter des Kontrastsehens, des Visus und Gesichtsfeldes bestimmt. Der Schwerpunkt dieser Studie lag vor allem in der longitudinalen Beobachtung über einen Zeitraum von 3 Jahren.

2.1 Die Netzhaut und das visuelle System

Das menschliche Auge lässt sich im Wesentlichen in den optischen Apparat und seinen Hilfsapparat untergliedern. Dabei ermöglicht der optische Apparat die Abbildung eines reellen Bildes auf der Retina. Der Hilfsapparat übernimmt die Funktion des Schutzes des Auges und dient der Beweglichkeit. (Aumüller 2014).

Einfallendes Licht gelangt über Hornhaut, Linse und Glaskörper weiter zur Netzhaut. Die Linse des Auges arbeitet wie das Objektiv einer Kamera, welches das Licht bündelt. Die gesammelten Lichtsignale werden durch photochemische Reaktionen in elektrische Signale umgewandelt. Diese werden an das Gehirn weitergeleitet und dort als Sinneseindruck verarbeitet (Lang, 2008).

Das Verständnis der Histologie der Netzhaut ist erforderlich, um später auf die Methodik der optischen Kohärenztomographie näher eingehen zu können. Die Netzhaut bildet ein dreidimensionales Netzwerk von verschiedenen Zelltypen, das morphologisch von innen nach außen in verschiedene Schichten unterteilt werden kann (Abb.1). Zudem besteht die Netzhaut aus drei hintereinander geschalteten Neuronen (Abb.1 und 2).

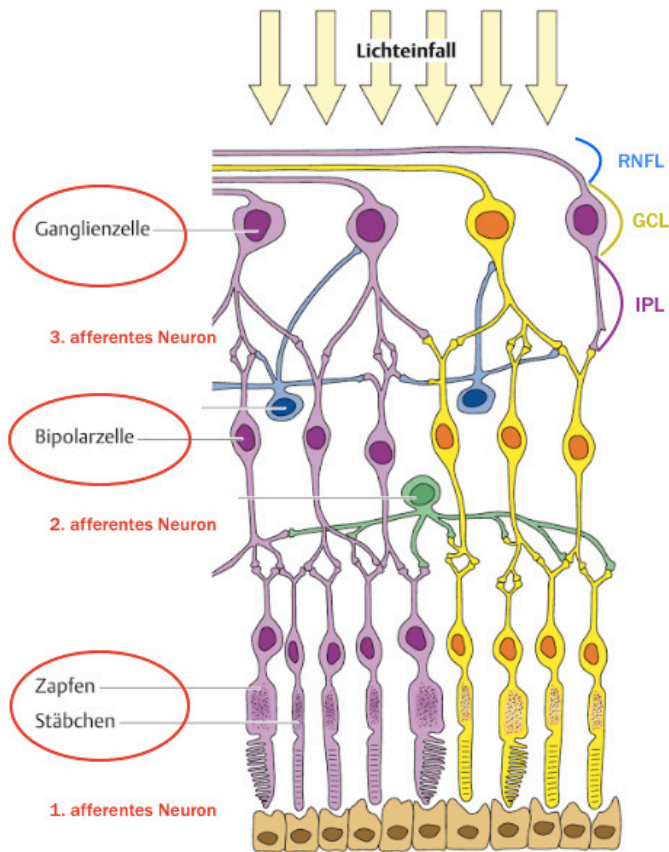


Abb.1: Aufbau und Zelltypen der Retina aus Huppelsberger, 2013

In der äußersten Schicht bilden die Zapfen und Stäbchen als Photorezeptoren das erste afferente Neuron. Während die Stäbchen das Sehen bei Dämmerung und in der Nacht ermöglichen, sind die Zapfen für das Sehen bei Tag und das Farbsehen zuständig (Lang, 2008).

In der Peripherie der Netzhaut sitzen hauptsächlich Stäbchen. In der Macula lutea, der Stelle des zentralen Sehens, befindet sich dagegen die größte Anzahl an Zapfen (Curcio 1987).

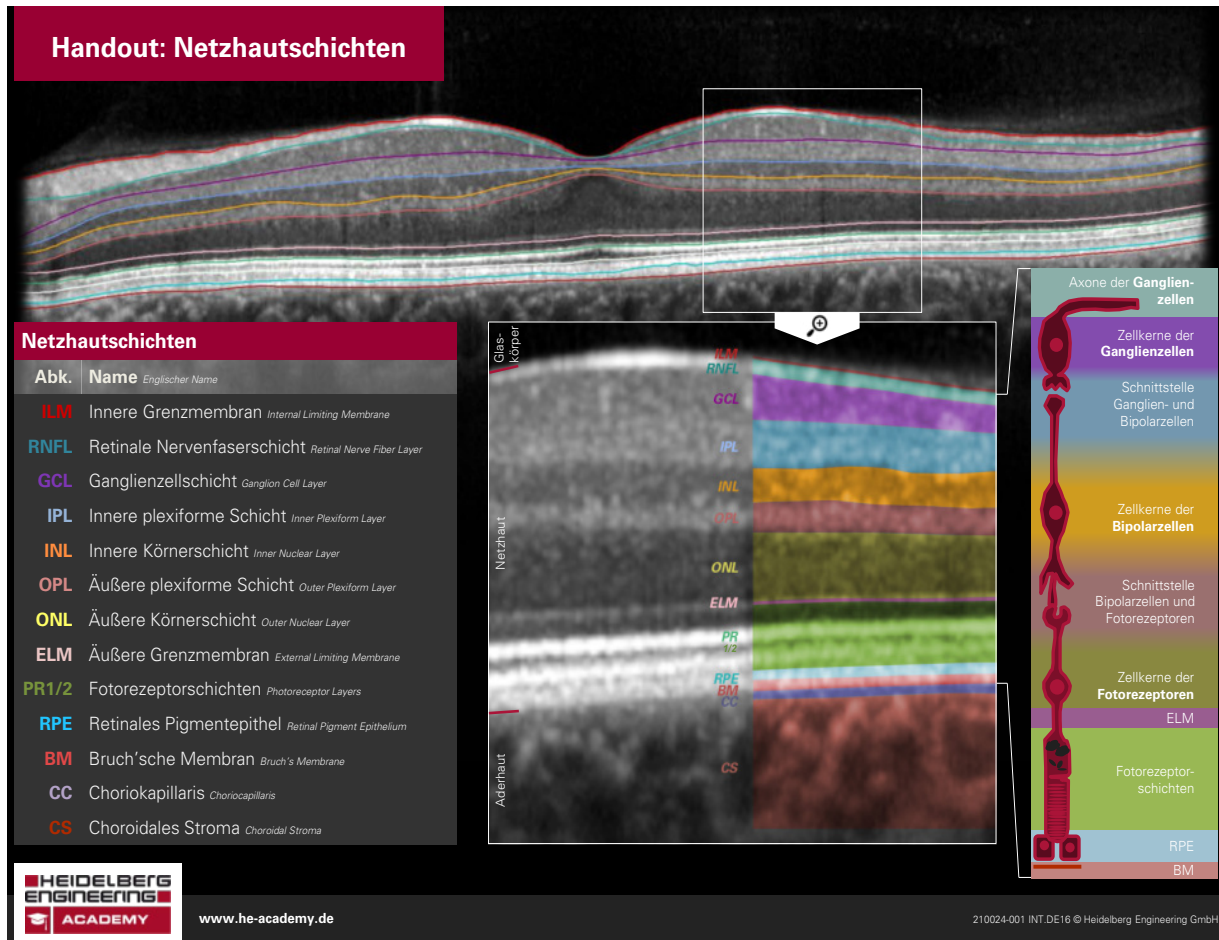


Abb.2: OCT- B- Scan, Segmentierung der Netzhaut

Das zweite Neuron bilden die Bipolarzellen. In der inneren plexiformen Schicht (IPL) bilden Bipolarzellen-Axone Synapsen mit den Axonen der Ganglienzellen. Diese stellen das dritte Neuron dar. Die Zellkörper der Ganglienzellen liegen in der nach innen angrenzenden Ganglienzellschicht (GCL).

Die innerste Schicht der Retina ist die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) (Abb.2), bestehend aus nicht myelinisierten Axonen, die von den retinalen Ganglienzellen stammen.

Nasal der Makula lutea befindet sich die Papille, an dem die Sehnervenfasern nun gebündelt die Retina verlassen. Die Papille, auch Sehnervenkopf genannt, stellt den Anteil des Sehnervs dar, der innerhalb des Auges verläuft (Sachsenweger 2002). An der Papille befinden sich keine Photorezeptoren. Im Gesichtsfeld zeigt sich ein blinder Fleck (Lang, 2008). Dorsal der Papille verlaufen die Sehnervenfasern myelinisiert weiter (Sergott 2007).

Nach Durchtritt der Orbita gelangt der Sehnerv durch den Canalis opticus in das Gehirn. Die Umschaltung auf das vierte Neuron erfolgt am Corpus geniculatum laterale. Von dort aus wird über die Sehstrahlung die primäre Sehrinde erreicht (Kirsch, 2010).

2.2 Neuritis nervi optici

Unter einer Neuritis nervi optici (NNO) versteht man eine meist einseitige Entzündung des Sehnervs (Pau 2011). Die NNO hat eine Inzidenz von 5/100.000 (Rodriguez 1995). Sie zeigt einen Gipfel zwischen dem 20. und dem 45. Lebensjahr. Frauen sind dabei häufiger als Männer betroffen (Erb, Schlote, 2010; Lang, 2008; Sergott, 2007).

Die NNO wird in zwei verschiedene Formen unterteilt. Während die Retrobulbärneuritis eine Entzündung hinter dem Auge darstellt, geht die Papillitis mit einer Entzündung des Sehnervenabschnitts innerhalb des Auges einher. 75 % aller Neuritiden des Nervus opticus sind retrobulbär gelegen (Ruprecht, 2008).

Als Leitsymptome einer NNO werden eine subakute Visusminderung, Schmerzen bei Augenbewegung und ein Zentralskotom im Gesichtsfeld beobachtet (Chan, 2002; Lang, 2008). Bei der Untersuchung des Augenhintergrundes (Funduskopie) zeigt sich in der Regel eine Papillitis in Form einer prominenten, randunscharfen Pupille (Hahn, 2012). Liegt eine Retrobulbärneuritis vor, so ist der Papillenbefund hingegen meist unauffällig (Grehn, 2012).

Die Symptome einer NNO sind in der Regel reversibel (Beck 2004). Allerdings zeigt sich nicht selten, dass die Patienten anhaltende Defizite im Kontrastsehen, bei der Sehschärfe und im Farbsehen haben (E. Frohman 2006).

Als Verlaufsparemeter wird im Klinikalltag neben dem visuell evozierten Potenzial (VEP) eine OCT-Untersuchung durchgeführt. Dabei spielt die Messung der retinalen Nervenfaserschichtdicke eine entscheidende Rolle (Sergott, 2007). Eine akute NNO zeigt aufgrund der Schwellung eine erhöhte RNF-SD. Nach Ablauf einer NNO lässt sich der Verlust retinaler Ganglienzellen als Folge der retrograden, axonalen Degeneration feststellen (Rodriguez, 1995).

Costello und Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass die Atrophie der RNF als ein Marker der axonalen Schädigung der afferenten Sehbahn angesehen werden kann (Costello 2009).

2.3 Multiple Sklerose

Wie in der Einleitung beschrieben, beginnt die Erkrankung einer MS häufig mit einer NNO. In 25% aller Fälle tritt im Rahmen eines klinisch isolierten Syndroms (CIS) eine NNO auf (E. Frohman, 2005; Petzold 2014). So ist die NNO als ein frühzeitiges klinisches Symptom anzusehen, das eine Erkrankung an MS aufdecken kann (Toosy 2014). Weitere 40% aller MS Patienten sind im späteren Verlauf der Erkrankung von einer NNO betroffen (Cantore, 1996).

Es handelt es sich um eine entzündliche, degenerative und chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems. Eine primäre Lymphozyteninfiltration führt zu einer Schädigung des Myelins und folglich zu einem Axonenuntergang (Compston, Coles, 2008a).

Die Entmarkungsherde sind dabei unsystematisch verteilt, sodass die neurologischen Symptome sehr vielfältig sein können.

Die meisten Patienten zeigen die klinischen Manifestationen überwiegend im motorischen, sensorischen, visuellen und autonomen System. Auch Umweltfaktoren und genetische Dispositionen spielen bei der Erkrankung eine wichtige Rolle (Compston, Coles, 2008a).

Der Krankheitsverlauf der MS kann drei verschiedene Verlaufsformen aufweisen. Die erste und häufigste Form beschreibt einen schubförmigen Verlauf (E. Frohman, 2006). Bei der sogenannten „relapsing- remitting multiple sclerosis“ entwickeln sich die neurologischen Ausfälle in Form von Schüben sehr rasch. Die Symptome bilden sich nach einiger Zeit meist wieder zurück. Die Frequenz dieser Episoden ist variierend (Dodel, Klockgether, 2010). Etwa die Hälfte aller Patienten mit initial schubförmig remittierendem Verlauf, entwickelt nach einigen Jahren die zweite Form der MS, eine sekundär progrediente Multiple Sklerose (Compston, Coles, 2008a). In dieser Phase kommt es schubunabhängig zu einer konstanten Verschlechterung der neurologischen Beschwerden (Bender 2013). Davon abzugrenzen ist die dritte Verlaufsform, die primär progrediente MS. Die Patienten weisen schon zu Beginn eine stetig fortschreitende Verschlechterung auf. Einzelne Schübe sind dabei nicht zu erkennen (Compston, Coles, 2008a; E. Frohman, 2006). Bei der zuletzt genannten Verlaufsform liegt der Schwerpunkt auf einer spinalen Manifestation (Berlit, 2011; Compston, Coles, 2008a).

Allen Verlaufsformen ist gemeinsam, dass die fokalen Läsionen rund um die lateralen Ventrikel, sowie den Hirnstamm, Rückenmark und N. opticus dominieren (Compston, Coles, 2008a).

So stellt die Verminderung des Sehvermögens unter anderem ein sehr häufiges Symptom der Erkrankung dar. Der Verlust der retinalen Nervenfaserschichtdicken wurde jedoch sowohl bei

MS Patienten mit detektierten Sehnervenentzündungen als auch ohne vorhergegangener NNO, nachgewiesen. (Fjeldstad 2011; Huhn 2015; Narayanan 2014; Petzold 2010)

Dieses Ergebnis zeigt, dass die Ausdünnung des Sehnervs bei MS Patienten entweder durch eine subklinisch verlaufende Neuritis oder gar unabhängig von einer NNO erfolgen kann. Neben der NNO kann die retinale Nervenfaserschicht auch durch retrograde transsynaptische Ganglienzell-Degeneration, aufgrund von MS-Läsionen im Bereich der hinteren Sehbahn vermindert werden (Jindahra 2009; Mehta, Plant, 2005).

In einer Vielzahl von Studien an großen MS-Kohorten konnte der Zusammenhang von strukturellen retinalen Schäden und funktioneller visueller Beeinträchtigung bestätigt werden (Bock 2012; Martínez-Lapiscina 2014).

Da das Krankheitsbild der MS sehr vielfältige Symptome aufweist und es keinen krankheitsspezifischen Laborparameter gibt, werden diagnostische Merkmale herangezogen, um die Wahrscheinlichkeit der Diagnose zu beurteilen (Berlit, 2011). Das Prinzip der Diagnosestellung beruht auf dem Nachweis von zwei zeitlich getrennten Krankheitsschüben, bei denen Entzündungsherde an jeweils unterschiedlichen Regionen des ZNS nachgewiesen werden können (Compston, Coles, 2008a; Dodel, Klockgether, 2010; Polman 2011). Nach den 2005 revidierten MS- Diagnosekriterien nach McDonald et al. (2001) kann die zeitliche Dissemination auch anhand von zwei MRT- Befunden mit unterschiedlichen aktiven Herden detektiert werden (Polman, 2011) .

2.4 Neuromyelitis optica

Die Neuromyelitis optica beschreibt eine demyelinisierende Erkrankung, die isoliert den Nervus opticus und das Rückenmark betrifft (Wingerchuk 1999). Der Krankheitsverlauf äußert sich stets schubförmig (Compston, Coles, 2008a). Das klinische Bild der NMO ist der MS ähnlich (Pandit 2015).

Diagnostische Kriterien für die NMO sind in erster Linie das Vorliegen einer Optikusneuritis und einer Myelitis mit fehlenden Anzeichen einer klinischen Erkrankung außerhalb des Sehnervs oder des Rückenmarks (Wingerchuk, 1999).

Bei 80% der NMO Patienten lassen sich im Serum IgG-Autoantikörper nachweisen, die selektiv an den Aquaporin-4-Wasserkanal anbinden (Lennon 2005). Diese Antikörper dienen als Biomarker der Erkrankung und haben aufgrund ihrer hohen Spezifität für NMO die

Diagnosestellung der Erkrankung wesentlich vereinfacht (Aboul-Enein, Kristoferitsch, 2006).

Das MRT zeigt typischerweise eine zusammenhängende Rückenmarks-Läsion über zwei oder mehrere Wirbelsegmente und einen unauffälligen kranialen Befund (Compston, Coles, 2008a; Dodel, Klockgether, 2010).

Bei über 80% der Betroffenen kommt es nach Erstmanifestation zu weiteren Krankheitsschüben, die bei 50% der Patienten innerhalb von fünf Jahren zu signifikantem Sehverlust oder Mobilitätseinschränkungen führen (Aboul-Enein, Kristoferitsch, 2006).

Jüngste Studien haben anhand von OCT-Untersuchungen versucht, Unterschiede der MS und Neuromyelitis optica zu detektieren (Park 2014; Ratchford 2009). So zeigten die Studienergebnisse, dass NMO-Patienten in der Regel eine stärkere Verdünnung der RNF und GCIPL aufweisen, was auf eine sich weiter ausbreitende Axonenschädigung hin deutet (Bennett 2015; Naismith 2009; Ratchford, 2009; Schneider 2013).

2.5 Bewährte Diagnostik

Traditionell wird die MS und die NMO durch klinisch neurologische Untersuchungen und durch eine Kernspintomographie diagnostiziert (Polman, 2011). Allerdings ist ausgehend von dem radiologischen Befund, nur schwer auf den klinischen Verlauf und Behinderungsgrad zu schließen (Barkhof, 2002).

Es besteht ein großer Bedarf in der Erforschung weiterer Untersuchungsverfahren, welche die Progression der Erkrankung näher beleuchten können. Da der Untergang von Axonen eng mit dem klinischen Erscheinungsbild und der Symptomatik einhergeht, ist die Erfassung von Neurodegeneration Ziel der Forschung. Dabei ist eine hohe Spezifität und Empfindlichkeit der Untersuchungsmethode von großer Bedeutung.

Die Untersuchung der RNFL mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) erlaubt es neuronale Defizite zu bewerten (Fjeldstad, 2011). Die OCT ist somit ein nützliches Instrument für die Analyse von Netzhautschäden im Verlauf der Erkrankung (Bennett, 2015).

Die OCT ist eine nicht invasive Technik, welche die retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNF-SD), sowie die Fovea und Makula quantifizieren kann. Das in den unterschiedlichen Schichten der Netzhaut reflektierte Licht, wird zur Erzeugung hochauflösender Schnittbilder des Auges

verwendet (Galetta 2011). Die OCT ermöglicht die exakte Messung der Nervenfaserschicht der Retina (pRNFL) und des totalen Makulavolumens (TMV)(Costello, 2009; Sergott, 2007; Wolf-Schnurrbusch 2009).

Schon 1999 wurde der Einsatz der OCT bei Multipler Sklerose von Parisi und Kollegen beschrieben und eine RNFL - Ausdünnung beschrieben (Parisi 1999).

In zahlreichen nachfolgenden Studien wurden nicht nur die RNFL an Augen mit abgelaufener NNO, sondern auch an Augen ohne Sehnervenbeteiligung als verdünnt nachgewiesen (Bock 2010; Fisher 2006; Oberwahrenbrock 2012). Dabei wurde eine Korrelation zwischen der Reduktion der RNF-SD und den Herden auf dem MRT, sowie zwischen der RNF-SD und dem Grad der Behinderung beobachtet (Fjeldstad, 2011).

Diese Studien nutzten das „time domain OCT“ für ihre Untersuchungen. Die Weiterentwicklung zum modernen „spectral domain OCT“ mit höherer Bildauflösung und schnellerer Bilderfassung, ermöglichte der Wissenschaft einen deutlichen Fortschritt (Galetta, 2011). Auf Basis des SD-OCT konnte im Rahmen einer Meta-Analyse von 2017 eine Atrophie der pRNFL und GCIPL bei Probanden mit und ohne Sehnervenbeteiligung nachgewiesen werden (Petzold 2017).

Britze und Kollegen zeigten in ihrer aktuellen Meta- Analyse über akute NNO eine signifikante Verdünnung der GCL innerhalb der ersten fünf Wochen. Diese Atrophie stellte sich früher dar, als die Ausdünnung der RNFSD (Britze 2017).

Schädigungen der Netzhaut auf neuro-axonaler Ebene korrelieren bei Multiple Sklerose Patienten mit einer eingeschränkten Sehfunktion. Dieser Zusammenhang konnte durch Korrelation von Visus und RNFL-Schichtdickenmessung in zahlreichen Studien mittels TD-OCT gezeigt werden (Naismith, 2009; Noval 2006; Walter 2012).

Im Rahmen einer Sehnervenbeteiligung bei MS Patienten kommt neben den konventionellen diagnostischen Untersuchungen wie Visus- und Kontrastsehen, die Perimetrie zum Einsatz.

Perimetrische Messungen dienen der genaueren Bestimmung der Größe des Gesichtsfeldes von Patienten. Unter einem Gesichtsfeld versteht man den Wahrnehmungsbereich des Auges bei unbewegtem Geradeausblick (Lang, 2008). Das Gesichtsfeld eines Auges reicht ungefähr 60 Grad nach nasal und 90 Grad nach temporal, wobei ein großer Teil des nasalen Bereiches in beiden Augen abgebildet wird (Berlit, 2011).

In Folge einer NNO ist das Gesichtsfeld stark eingeschränkt, da es zu einer Beeinträchtigung

oder Verzögerung des Informationsflusses in den Nervenfaserbündeln kommt. Dies kann sowohl zu fokalen als auch diffusen Gesichtsfeldschäden führen. Meist sind diese Symptome nach Abklingen der entzündlichen Episode reversibel. Einschränkungen können jedoch auch irreversibel bestehen bleiben. (Dietze, 2008)

Im Wesentlichen unterscheiden wir zwei Formen der Perimetrie: die kinetische und die statische Perimetrie (Lang, 2008).

Die kinetischen Perimetrie verwendet Stimuli von gleichbleibender Intensität, die von außen zentripetalwärts in den sehenden Bereich des Gesichtsfeldes geführt werden (Dietze, 2008). Für diese Art von Gesichtsfeldbefunden wird ein Halbkugelperimeter nach Goldmann verwendet (Lang, 2008).

Bei der statischen Perimetrie werden meist computergesteuerte Geräte verwendet. Es erscheinen unbewegte Teststimuli in zufälliger Reihenfolge und Intensität im Gesichtsfeld. Dabei wird der Stimulus in der Leuchtdichte stetig erhöht, sodass ein Schwellenwert des Reizes an den jeweiligen Orten bestimmt werden kann (Sachsenweger, 2002).

Der Patient wird aufgefordert, unverzüglich nach der Wahrnehmung des Reizes den Signalknopf zu drücken.

3. Fragestellung und Zielsetzung

In zahlreichen klinischen Studien findet die SD-OCT Anwendung. Die Anzahl der longitudinalen Daten bei MS Patienten ist dabei jedoch sehr beschränkt.

Somit haben wir uns in dieser Studie zum Ziel gesetzt, die retinaler Veränderungen anhand der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFS), der Summe aus der Ganglienzellschicht und inneren plexiformen Schicht (GCIPL) und des totalen Makulavolumens (TMV) mittels SD-OCT bei Patienten mit MS und NMO im Verlauf zu beleuchten. In einer longitudinalen Studie wurden funktionelle und morphologische Daten erhoben. Die Ergebnisse des OCTs wurden den Befunden der Perimetrie und den funktionellen Parameter des Visus und Kontrastsehens im zeitlichen Verlauf gegenübergestellt.

Ebenfalls sollte der neurologische Zustand des Patienten miteingeschlossen werden. So wurde der Expanded Disability Status Score (EDSS) als Richtwert für den Behinderungsgrad der Patienten, den ophtalmologischen Ergebnissen gegenübergestellt. Dabei wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Unterscheiden sich die Werte des RNFL-Kreisscans zu Zeitpunkt t_0 von den Normwerten der normativen Datenbank von Heidelberg Engineering
- Inwieweit lassen sich RNFL-Veränderungen bei MS Patienten ohne abgelaufene NNO feststellen
- Korreliert das Ausmaß der Sehnervenschädigung mit dem EDSS- Score der Patienten
- Besteht ein Zusammenhang der strukturellen Verluste mit den Einbußen der visuellen Funktion
- Lassen sich Veränderungen am Partnerauge diagnostizieren
- Gibt es strukturelle und funktionelle Veränderungen über die Zeit

4. Patient und Methodik

4.1 Patientenkollektiv

Über einen Zeitraum von 4 Jahren (Studienbeginn März 2012), wurden die 70 Augen von 35 Patienten regelmäßig in der Augenklinik des Universitätsklinikums Campus Innenstadt untersucht. Vor der Durchführung der Studie wurde das zustimmende Votum von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München eingeholt.

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Erstvorstellung in der Ambulanz sowohl der bestkorrigierte Nah- und Fernvisus als auch ein ophthalmologischer Befund von einem Augenarzt erhoben und ein VEP erstellt.

Der Patient wurde über die in der Studie verwendeten Untersuchungsmethoden, sowie über den Ablauf und die Regelmäßigkeit der Verlaufstermine aufgeklärt, bevor dieser schriftlich die Studienteilnahme befürwortete. Falls eine Teilnahme verweigert wurde, gab es keinerlei Nachteile oder Einbußen von Ansprüchen. Ein Studienaustritt konnte zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen vorgenommen werden.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer akuten NNO, Zustand nach abgelaufener NNO oder Patienten mit einer von Neurologen diagnostizierten Erkrankung an MS oder NMO.

Dabei wurden die Probanden mit MS nicht im Verlauf der Erkrankung (schubförmiger oder progredienter Verlauf) unterschieden.

Das Vorliegen eines Glaukoms, einer Papillitis, Papillenödeme sowie Optikopathien anderer Ursachen, retinale Gefäßverschlüsse, altersbedingte Makuladegenerationen oder diabetische

Retinopathien, stellten ein Ausschlusskriterium dar. Auch Patienten mit sonstigen degenerativen ZNS- Erkrankungen oder hohen Refraktionsfehlern, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

4.2 EDSS-Score

Um detaillierte Angaben über den Gesundheitszustand der Patienten zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten zu erhalten, wurden die Punktwerte des EDSS-Score der Neurologie erfragt und bei der Auswertung der Daten übernommen. EDSS steht für Expanded Disability Status Score. Die Skala reicht von 0 bis 10 und ermöglicht eine semiquantitative Einschätzung, welche neurologischen Einschränkungen vorliegen.

4.3 Klinische Untersuchungsmethoden

Dabei wurde die Untersuchung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (t0), nach 6 Monaten (t6M), nach 1 Jahr (t1J) und nach 2 Jahren (t2J) festgelegt. Eine lückenlose Wiedervorstellung war aufgrund der Compliance und des Gesundheitszustandes der Patienten nicht immer möglich.

Alle Untersuchungen umfassten nach Studienprotokoll eine standardisierte ETDRS-Visusmessung, ein Kontrast-Sensibilitätstest nach Pelli Robson, eine optische Kohärenztomographie und eine perimetrische Untersuchung mittels des Heidelberg Edge Perimeters

4.3.1 Fernvisus

Die in der Studie durchgeführte Visusmessung wurde ausschließlich mit ETDRS-Tafeln durchgeführt, um eine Validität und Vergleichbarkeit der Daten gewährleisten zu können (Abb.3).

Es handelt sich um eine Sloan-Buchstaben-Tafel (Firma Lighthouse, Long Island). Die Optotypen weisen ein Größenverhältnis von Höhe zu Breite zu Strichstärke im Verhältnis von 5:5:1 auf (Dietze, 2008).

Das Akronym ETDRS steht für „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study “ und stammt von einer Studie zur Behandlung diabetesbedingter Augenschäden, für die diese Tafel 1982 entwickelt wurde (Colenbrander, 2008).

Die Sehprobentafel ist in einen Leuchtkasten mit zwei Leuchtstoffröhren integriert, sodass die Buchstaben von hinten homogen beleuchtet werden.

Diese Lesetafel enthält die von Sloan ausgewählten 10 verschiedenen Buchstaben, C,D,H,K,N,O,R,S,V,Z (Raasch 1998; Sloan, 1951), wobei jeweils fünf schwarze Buchstaben in einer Reihe auf weißem Hintergrund stehen (Colenbrander, 2008).

Jede nachfolgende Reihe auf der Sehtafel erscheint um einen konstanten Faktor kleiner als die vorherige Reihe (Kellner, Wachtlin, 2008).



Abb.3: ETDRS- Visus Sehtafel im Studierzimmer

Der Visus ist sowohl von der Leuchtstärke und dem Kontrast als auch von dem Adaptionszustand der Retina abhängig. Damit ist es unabdingbar, die Lichtverhältnisse bei jedem Untersuchungszeitpunkt konstant zu halten (Morad, 1926). Aus diesem Grund wurde für den Untersuchungsort ein Raum gewählt, der über kein Fenster verfügt, um vom Tageslicht unabhängig zu sein. Die Zimmerbeleuchtung wurde dabei mittels Deckenleuchte konstant gehalten.

Zudem muss stets darauf geachtet werden, dass die Prüftafel in der Entfernung von vier Metern verwendet wird.

Durchführung:

Der Patient saß während der Untersuchung aufrecht auf einem Stuhl und befand sich im Abstand von 4 Metern vor der hintergrundbeleuchteten Tafel. Die Visusbestimmung erfolgte stets nach Korrektur der Refraktion. Jedes Auge wurde einzeln geprüft.

Das Ergebnis war zunächst die Anzahl der korrekt erkannten und der Reihe nach vorgelesenen Buchstaben, unabhängig von der Zeit, die der Proband benötigte.

Neben der Anzahl der Buchstaben wurde zur klinischen Dokumentation der Dezimalvisus vermerkt. Dieser ist auf den Lesetafeln seitlich der einzelnen Reihen abzulesen und ist jeweils für die 5 Buchstaben einer Reihe identisch.

Zur Vervollständigung der Daten wurden die Ergebnisse zur statistischen Auswertung in logMAR umgerechnet.

Es gilt die Formel:

$$\log\text{MAR} = \log(V^{-1}) \quad V = \text{Dezimalvisus (= Kehrwert aus kleinstem}$$

Auflösungswinkel in Winkelminuten)

ETDRS Buchstaben	Dezimal Visus in 4 Metern Abstand	logMAR* in 4 Metern Abstand
5	0,1	1
10	0,125	0,9
15	0,16	0,8
20	0,2	0,7
25	0,25	0,6
30	0,32	0,5
35	0,4	0,4
40	0,5	0,3
45	0,63	0,2
50	0,8	0,1
55	1,0	0
60	1,25	-0,1
65	1,6	-0,2
70	2,0	-0,3
* MAR: Minimum angle of Resolution (= kleinster Auflösungswinkel in Bogenminuten)		

Tab.1: Visus in Anzahl der Buchstaben, Dezimal- und logMAR- Werten bei einem Abstand von 4 Metern moduliert nach (Ferris 1982)

4.3.2 Kontrastempfindlichkeit

Die Kontrastempfindlichkeit beschreibt die Fähigkeit des Auges, Helligkeitsunterschiede zu sehen (Bach 2008).

Messungen der Kontrastsensibilität dienen als Ergänzung der Visusprüfung. Dabei sollen Informationen über das Sehvermögen unter Alltagsbedingungen, bei denen nicht immer gute

Lichtverhältnisse gegeben sind, wiedergegeben werden (Darius 2010).

Zur Bestimmung der Kontrastempfindlichkeit fand die „Pelli Robson Contrast Sensitivity Chart“ (Pelli, Robson, 1988) der Firma Clement Clarke International Anwendung (Abb.4). Der Kontrast ist definiert, als die Differenz der Leuchtdichte zwischen dem dunklen Optotypen und dem weißen Hintergrund, dividiert durch die Leuchtdichte des weißen Hintergrundes (Höllerhage, 2011). Diese Art des Leuchtdichtenverhältnisses entspricht dem Weber- Kontrast. Es gilt die Formel:

$$\text{Weberkontrast} = 100 \% \times \frac{L(\text{max}) - L(\text{min})}{L(\text{max})}$$

- L = Leuchtdichte (Bach 2011)

Die Pelli-Robson Tafel verwendet ebenfalls Sloan-Buchstaben in identischer Größe von 5 cm Höhe und 5 cm Breite.

Allerdings befindet sich die Lesetafel nicht wie die ETDRS- Tafel in einer Lichtbox, sondern stellt eine schlichte Lesetafel dar.



Abb.4: Pelli-Robson-Chart

Insgesamt stellt die Lesetafel 8 Reihen mit jeweils 6 Buchstaben dar. In jeder Reihe befinden sich 2 Gruppen mit jeweils 3 aufeinander folgenden Buchstaben, die exakt den selben Kontrast darstellen (Pelli, Robson, 1988).

Somit kann eine Kontrastabnahme nach jeweils drei Buchstaben von dem Patienten wahrgenommen werden. Insgesamt finden sich auf der Tafel 16 Kontrastgruppen. Der Kontrast

zur jeweils nächsten Buchstabengruppe ist um den Faktor $\frac{1}{\sqrt{2}}$ geringer. Die Kontraststufen tragen die Einheit logCS (log-contrast-sensitivity) nach Weber.

In Bezug auf die Buchstabenreihen entspricht das einer Schrittgröße von 0,15 logCS-Einheiten von Triplett zu Triplett und 0,3 logCS-Einheiten von einer zur nächsten Zeile (Pelli, Robson, 1988).

Die erste Buchstabengruppe in der ersten Zeile links oben, stellt einen Weber-Kontrast von 1 bzw. 100% dar. Dies entspricht somit der logCS-Einheit von 0 (Dietze, 2008).

Durchführung:

Gemäß dem Studienprotokoll wurde die Kontrastsensibilitätsmessung analog zu der Visusbestimmung durchgeführt. Der Versuchsaufbau orientierte sich dabei nach den Herstellerangaben. Die Buchstaben wurden von 3 Metern Entfernung gelesen.

Die beste Refraktionskorrektur wurde erneut berücksichtigt.

Die unten angeführte Tabelle soll nochmals den Zusammenhang der erkannten Buchstaben zu dem Kontrast in log-C-Einheiten und dem Weber Kontrast in Dezimal- und Prozentschreibweise darstellen.

Gelesene Buchstaben	logCS nach Weber	Weber –Kontrast in % ((10 ^{-log-CS Einheit}) x100)
3	0,00	100%
6	0,15	70,8%
9	0,30	50,1%
12	0,45	35,5%
15	0,60	25,1%
18	0,75	17,8%
21	0,90	12,6%
24	1,05	8,91%
27	1,20	6,31%
30	1,35	4,48%
33	1,50	3,16%
36	1,65	2,24%
39	1,80	1,58%
42	1,95	1,12%
45	2,10	0,79%
48	2,25	0,56%

Tab.2: Darstellung des Weber-Kontrastes in Bezug auf die erkannten Buchstaben auf der Pelli Robson Tafel

4.3.3 Perimetrie

Unter Verwendung der Heidelberg Edge Perimeter (HEP) wurde in der vorliegenden Studie das zentrale Gesichtsfeld mit einem Flicker-definierten Stimulus (FDF) getestet.

In diesem Test wird ein Hintergrund aus in rascher Abfolge flimmernden schwarzen und weißen Punkten verwendet. Vor diesen wird eine kreisförmige Fläche projiziert (5 Grad Stimulus), in der die Punkte in Gegenphase zum Hintergrund flimmern. Der Patient nimmt, unter Voraussetzung eines funktionsfähigen visuellen Systems, die Erscheinung eines grauen Rings entlang der Grenze wahr (Abb.5)(Quaid, Flanagan, 2005).

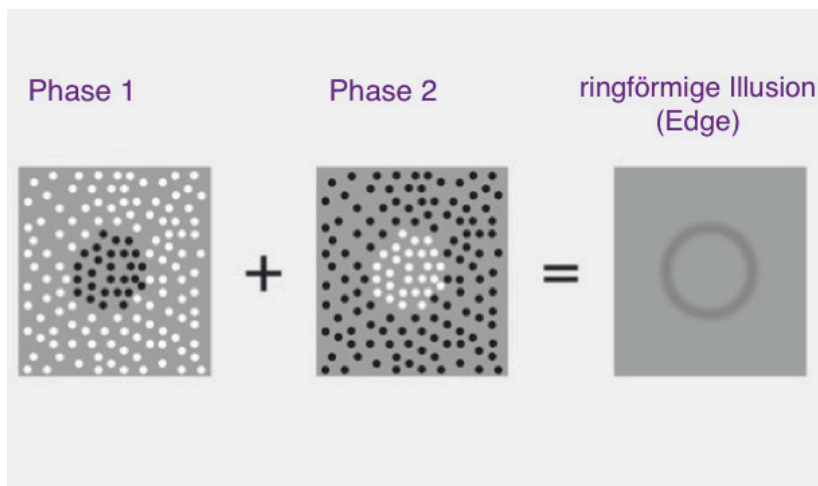


Abb.5: Wahrnehmung des Stimulus der FDF-Perimetrie (Heidelberg Engineering GmbH, 2018, May 24)

Die Prüfgröße in der Perimetrie ist die Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) (Dietze, 2008). Hierbei wird an bestimmten Stellen des Gesichtsfeldes der minimale Leuchtdichteunterschied ΔL ermittelt, der erforderlich ist, damit der Prüfpunkt vom Hintergrund unterschieden werden kann (Neurath, Lohse, 2010).

Auf das Umfeld einer definierten Leuchtdichte L wird ein Stimulus projiziert, der sich in seiner Leuchtdichte um einen Differenzbetrag von seinem Umfeld unterscheidet (Lachenmayr 2012).

Es gilt die Formel $LUE = \frac{L(Hintergrund)}{L(Stimulus) - L(Hintergrund)}$ (Lachenmayr, 2012).

Die LUE wird in der Einheit Dezibel (dB) gemessen ($1dB = \frac{1}{10} \log 10 - Einheiten$) (Dietze, 2008).

Der Verlauf der Lichtunterschiedsempfindlichkeit im Gesichtsfeld ist zentral und peripher unterschiedlich. Im Zustand der Helladaption, wie sie während der Perimetrie vorliegt, können in der Fovea centralis geringste Unterschiede der Leuchtdichte wahrgenommen werden. Die Empfindlichkeit nimmt zur Peripherie des Gesichtsfeldes hin leicht ab (Lachenmayr, 2012). Das Gesichtsfeld bildet sich sowohl umgekehrt als auch spiegelbildlich auf der Netzhaut ab (Abb.6)(Berlit, 2011).

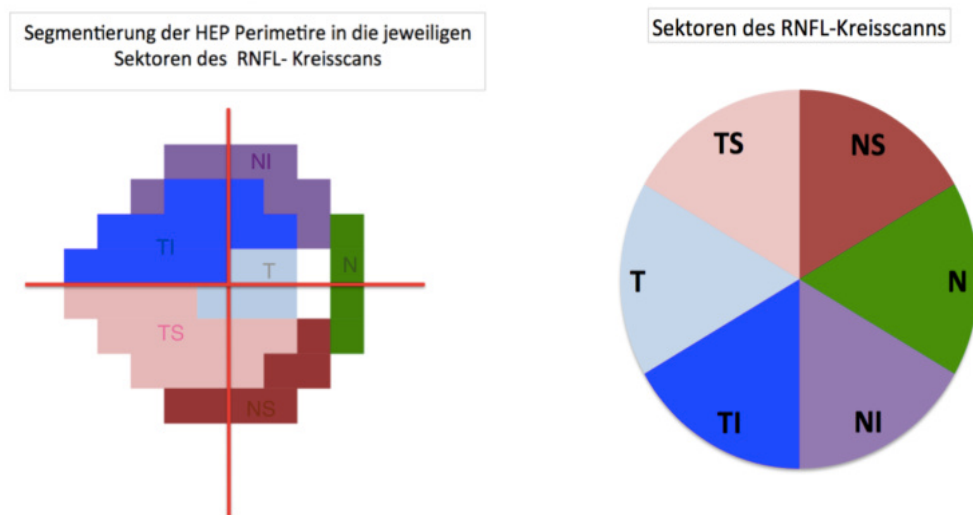


Abb.6: Veranschaulichung der Segmentierung des Gesichtsfeld der HEP-Perimetrie in Sektoren des OCT

Durch die gemeinsame Software Plattform aller Heidelberg Engineering Geräte (HEYEX) kann eine verknüpfte Darstellung struktureller und funktioneller Untersuchungsergebnisse ermöglicht werden. Mit Hilfe dieser Funktion werden die Ergebnisse der HEP Perimetrie in den einzelnen Sektoren des RNFL-Kreisscans ausgedrückt, sodass diese miteinander verglichen werden können (Abb. 7).

Durchführung:

Vor der Untersuchung wurde mit dem Probanden ein Testlauf durchgeführt, sodass die Fixation des Auges, die Wahrnehmung der Stimuli und das Drücken durch den Signalknopf vorab geübt werden konnte.

Um Störfaktoren zu minimieren, wurde der Untersuchungsort durch einen Vorhang vom Rest des Raumes abgetrennt.

In Anlehnung an die übrigen Untersuchungsmethoden wurde stets mit dem rechten Auge begonnen. Zwischen der Untersuchung des rechten und linken Auges wurde eine Pause von 10 Minuten eingehalten.

Zur statistischen Auswertung wurde der Wert der mittleren Defekttiefe herangezogen. Dieser Wert entspricht der über allen Testpunkten gemittelten Empfindlichkeitsherabsetzung

gegenüber dem Normwert (Abb.7).

Dabei wird der Normwert von Heidelberg Engineering über Daten von 436 gesunden Probanden unterschiedlichen Alters ermittelt (Heidelberg Engineering GmbH, 2013).

Die zusätzliche Funktion der automatischen Segmentierung und Zuordnung der Empfindlichkeitswerte zu den Sektoren des RNFL-Kreisscans im OCT ermöglichte den Vergleich der beiden Untersuchungsmethoden (Abb.8).

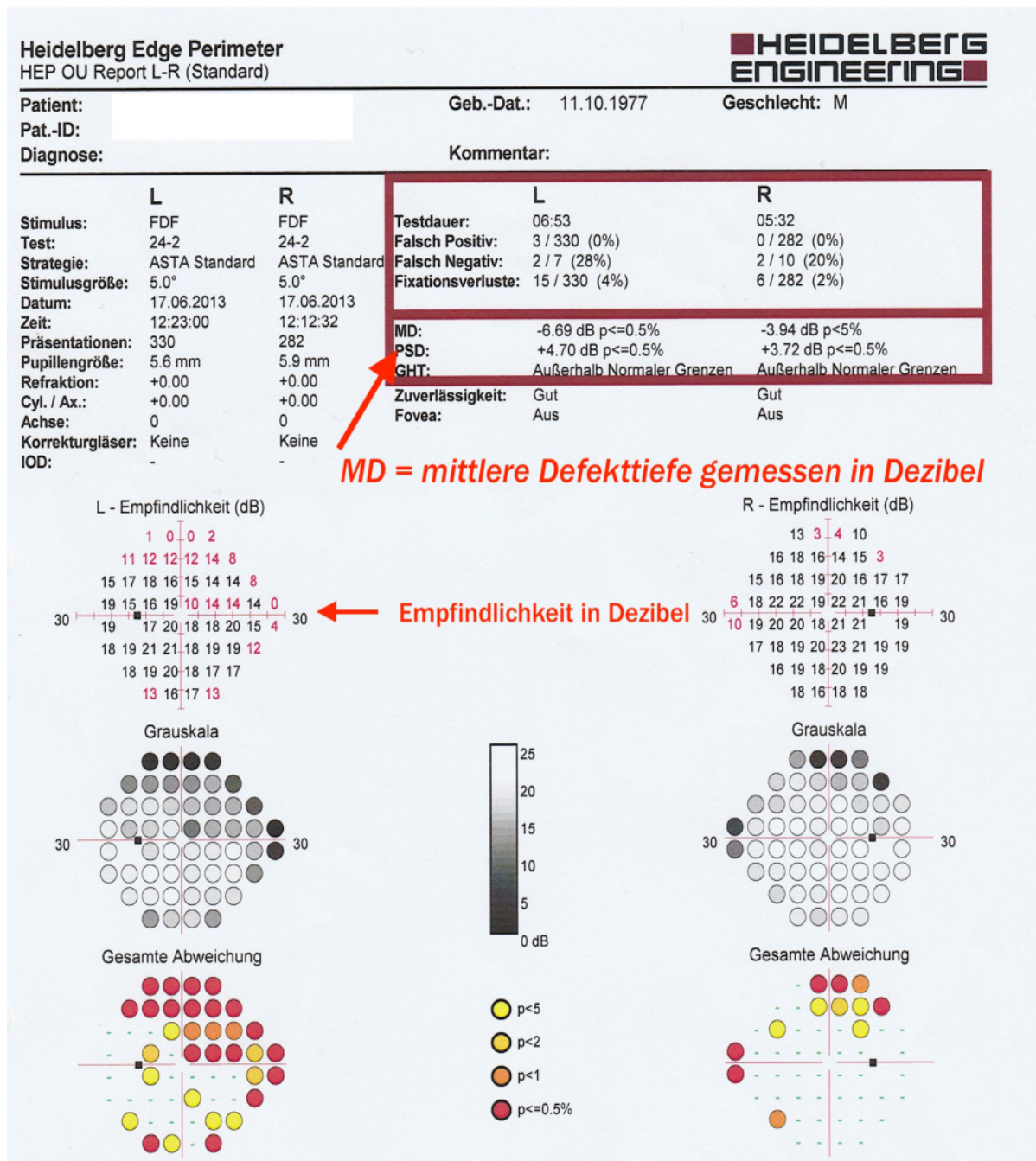
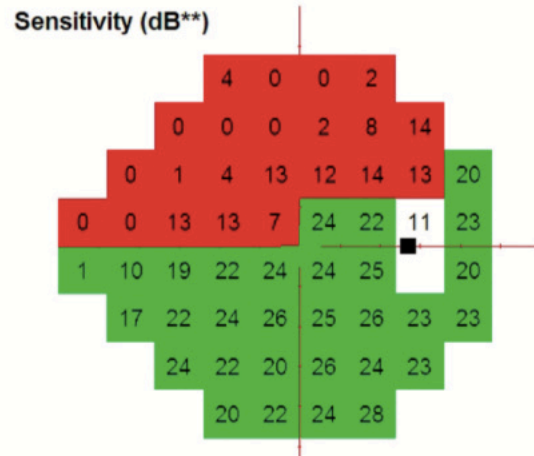
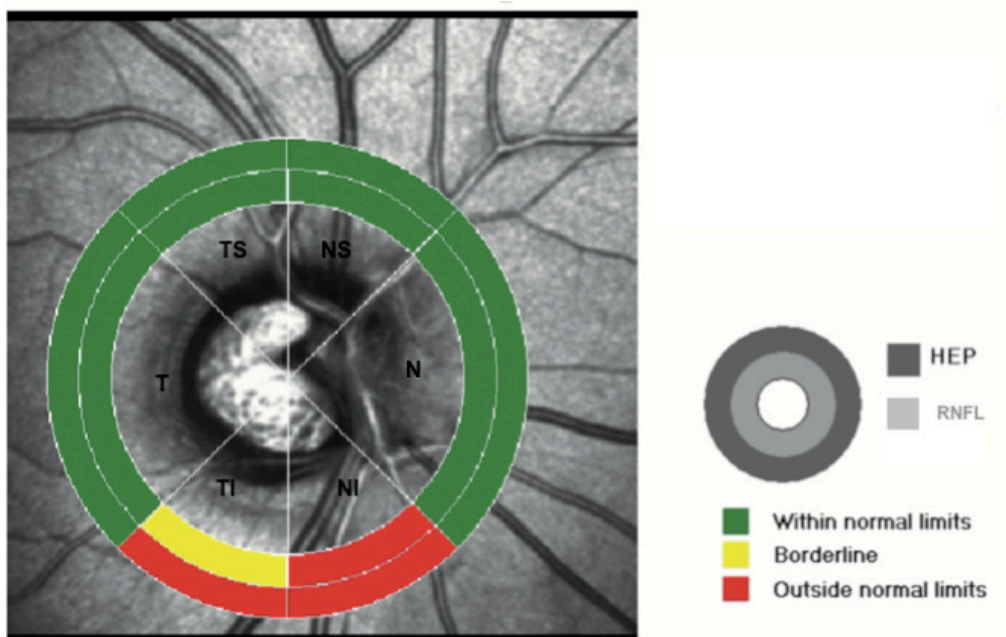


Abb.7: Standard-Analyse des HEP- Perimeters



- 8a) Farbkodierte Dratsellung der individuellen, lokalen Lichtunterschiedsempfindlichkeit in dB
- rot : Empfindlichkeit unterhalb des Normbereichs
- grün : Empfindlichkeit innerhalb des Normbereichs (Referenz normative Datenbank)



- 8b) Struktur-Funktionskarte: Die Funktionsdaten des HEP werden auf das Reflexionsbild der Papille projiziert

Abb.8: Struktur-Funktionskarte zur Vergleichbarkeit des OCTs und der HEP- Perimetrie durch Projektion der Empfindlichkeitswerte auf den OCT Kreisscan

4.3.4 Optische Kohärenztomographie

Die OCT bedient sich des Schnittbildverfahrens, das analog der B-Bild-Echographie arbeitet. Das Licht wird anstelle von Schallwellen verwendet (Dahlmann, Patzelt, 2014; Marschall 2011).

Die Netzhaut des Auges ist aus verschiedenen Schichten mit unterschiedlichen Eigenschaften aufgebaut. Daher kann durch die unterschiedliche Lichtreflexion an den einzelnen Segmenten eine Darstellung dieser erfolgen (Inhoffen, 2010).

Der optischen Kohärenztomographie liegt das physikalische Prinzip der Interferometrie mit kurzkohärentem Licht zugrunde (Schaudig, 2001).

Die Wellenlänge des Infrarotstrahlers des SD-OCT weist eine Wellenlänge von 870 nm auf (Heidelberg Engineering GmbH, 2013).

Das ausgestrahlte Licht wird in zwei Strahlengänge getrennt. Der eine Strahl verbleibt als Referenz im Gerät, der zweite wird in das Auge eingebracht (Greenberg, Frohman, 2010).

Zur Auswertung wird, der vom Auge reflektierte Strahl mit der Referenz durch die Interferometrie verglichen. Das Gewebe kann somit aufgrund der unterschiedlichen Reflektivität des Lichtes charakterisiert werden (Izatt 1994).

Die OCT-Aufnahmen unserer Studie wurden ausschließlich mit dem Spectralis®-OCT (Spektral-Domänen Optische Kohärenztomographie SD-OCT) der Firma Heidelberg Engineering aufgenommen (Abb.9).

Es wurde die Spectralis software version 4.0.3.0 und die Eye Explorer Software 1.6.1.0 angewandt.



Abb.9: Proband am OCT –Gerät

Die dafür verwendete Technik unterliegt dem neuen „Frequency–Domain–Prinzip“, der Verwendung der Fourier Transformation.

Das Gerät misst reflektiertes Licht mehrerer Wellenlängen gleichzeitig durch ein Spektrum. Mit 40.000 A-Scans pro Minute ist das System im Vergleich zu den Vorgängergeräten deutlich schneller. Dadurch kann eine deutlich größere Anzahl an Scans erstellt werden, sodass die Bildqualität erheblich verbessert werden konnte (Heidelberg Engineering GmbH, 2014; Serbecic 2011).

Durch das genaue Abtasten der Retina mittels des Strahls der Superluminenzdiode entsteht ein Schnittbild (B-Scan) (Marschall, 2011).

Um eine exakte räumliche Auflösung zu gewährleisten, können B-Scans in einem 11 Mikrometern Abstand aufgenommen werden.

Das Spectralis OCT nimmt durch die Funktion des „AutoRescan“ eine Sonderstellung unter den OCT-Geräten ein. Die Funktion ermöglicht dem Untersucher die Positionierung des Folgescans an exakt derselben Stelle, die bei der Erstuntersuchung angewandt wurde. Diese Funktion ermöglicht Veränderungen der Netzhaut an reproduzierbaren Orten im Zeitverlauf zu erfassen (Heidelberg Engineering GmbH, 2013; Serbecic, 2011).

Zur Klärung der Fragestellung wurden bei jedem Studienteilnehmer drei verschiedene OCT-Schnittbilder mit dem Programm Nsite Analytics™ aufgenommen (Abb.10).

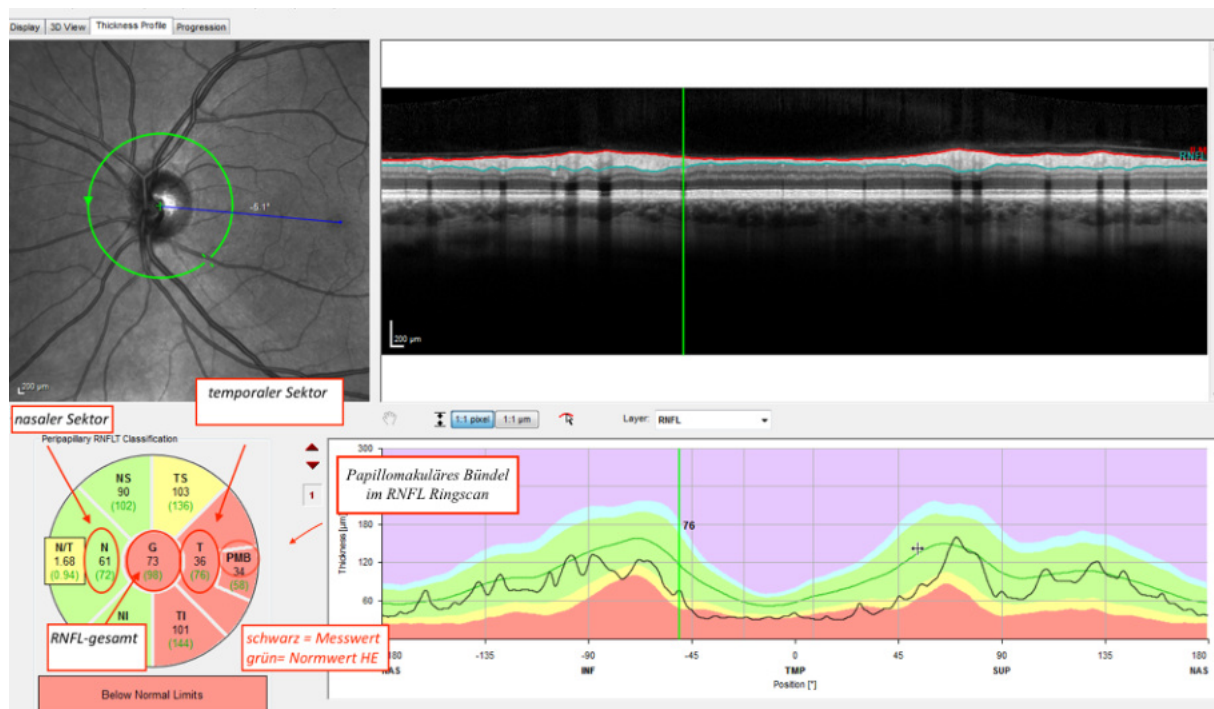
Zur Bestimmung der pRNFL wurde ein Ringscan um die Sehnervenaaustrittsstelle (12° / „High resolution“ Modus/ART=100) angefertigt (Abb.10a). Die RNFSF ergibt sich aus Algorithmen, welche nach automatischer Segmentierung der Netzhaut die Distanz zwischen der inneren und äußeren Grenze der Nervenfaserschicht berechnet. Für die Auswertung wurde sowohl das gesamte RNFL, sowie die Werte der einzelnen Sektoren Temporal und Nasal und das PMB im Ringscan (pPMB) verwendet.

Zusätzlich wurde von der Makula ein Volumenscan ($30^\circ \times 25^\circ$, 61 B-Scans, „High speed“ Modus, ART = 13) angefertigt (Abb.10b-d). Aus diesem wurde nach automatischer, geräteinterner Segmentierung, das totale Makulavolumen (TMV) sowie die GCL und IPL erhoben. Dabei wurde das TMV standardisiert gemäß ETDRS radikulär mit 6 mm Durchmesser durchgeführt und beinhaltete alle Schichten (Innere Grenzmembran bis Bruchsche Membran (siehe Abb.2)).

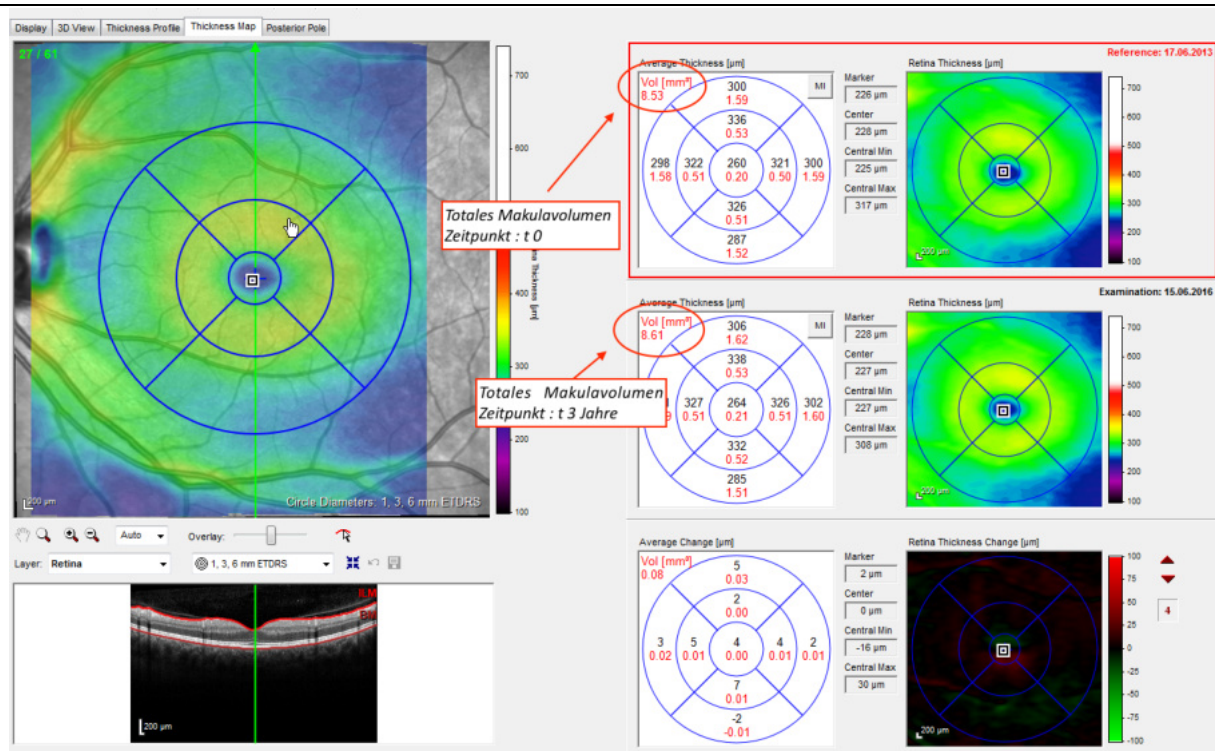
Als drittes Verfahren wurde das papillomakuläre Bündel mittels der Einstellung „PMB 20“ (105 B-Scans) näher beleuchtet (Abb.10e).

Die Durchführung der Untersuchung erfolgte ohne Sehhilfe. Es wurde stets mit dem rechten

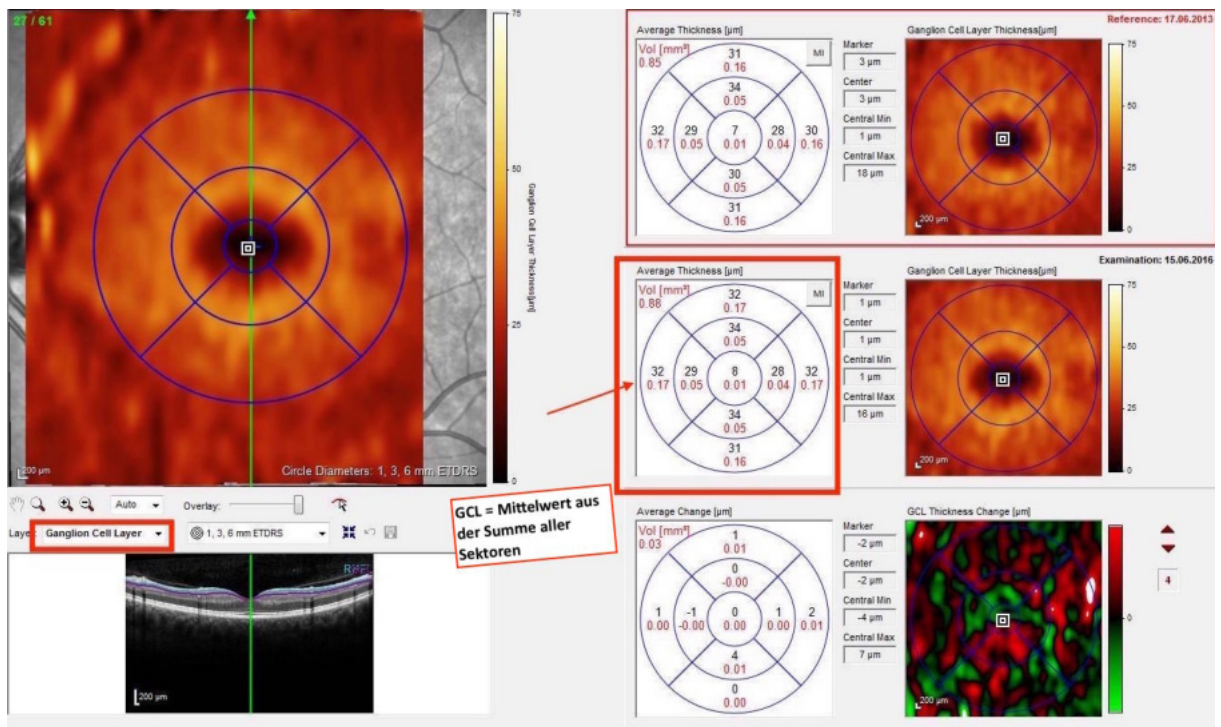
Auge begonnen. Der Patient wurde entsprechend der Herstellerangaben vor dem Gerät positioniert.



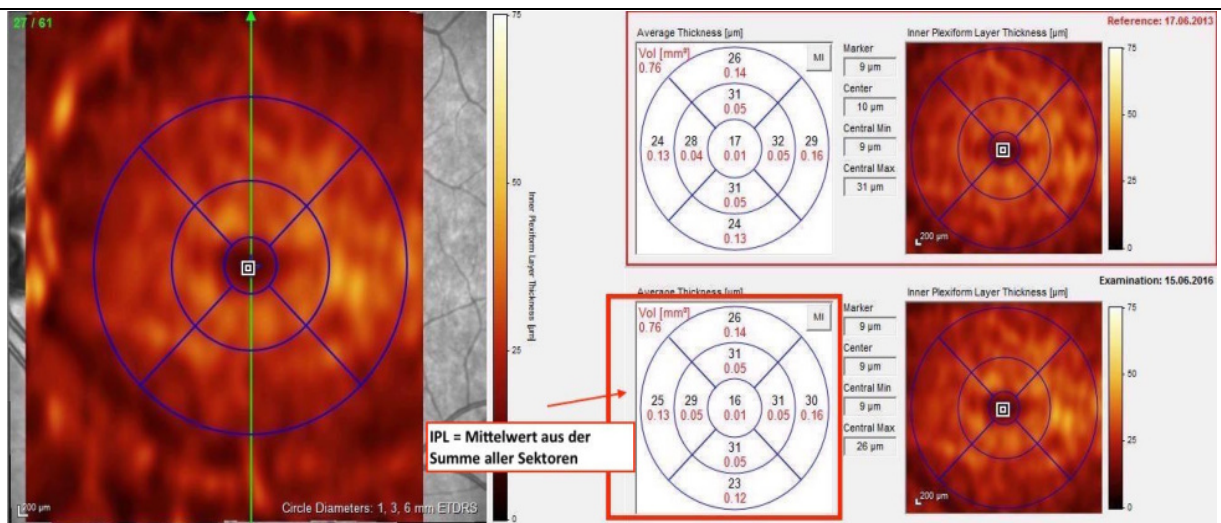
a) Nervenfaserschichtdickenanalyse mittels Ringscan pRNFL (gemessen in Mikrometern)



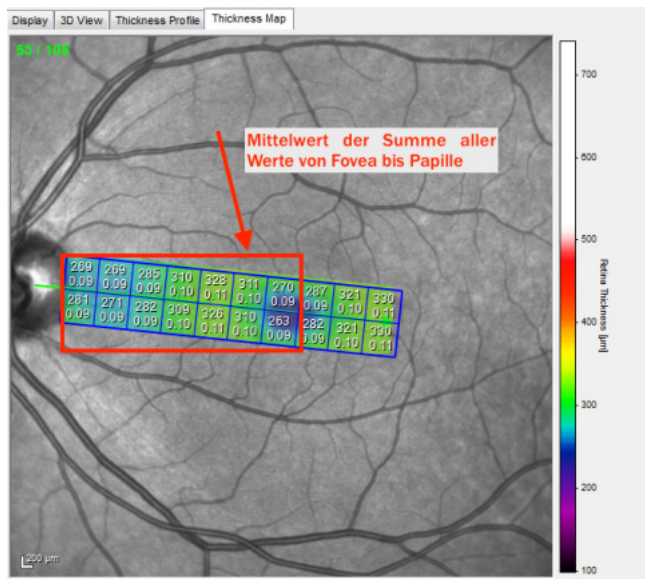
b) Volumenscan der Makula : Totales Makulavolumen zu t0 und t3 Jahre (gemessen in mm3)



c) Volumenscan der Makula: GCL zu Zeitpunkt t0 und t3 Jahre (gemessen in Mikrometern)



d) Volumenscan der Makula: IPL zu Zeitpunkt t0 und t3 Jahre (gemessen in Mikrometern)



e) PMB 20 : Volumenscan des papillomarkulären Bündels (vPMB gemessen in Mikrometern)

Abb.10: In der Studie angewandte Untersuchungsverfahren des SD- OCT

4.4 Statistische Auswertung und Datenverarbeitung

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde mit Microsoft Excel 2011 (Version für MAC) und der Statistik Software SPSS 16 (Version 19.0, SPSS Science, Chicago, IL) gearbeitet.

Zur deskriptiven Statistik wurde das Patientenkollektiv aus 35 Patienten in Untergruppen gegliedert. Die Mittelwerte der gesammelten Daten des OCT konnte anhand der normativen Datenbank von Heidelberg Engineering mit alterskorrelierten Normwerten verglichen werden, um die Reduktion der Nervenfaserschichtdicke quantifizieren zu können. Die Normaldatenbank umfasst 218 Augen europäischer Abstammung im Alter zwischen 20 bis 87 Jahren. Zur Untersuchung der einzelnen Variablen im Vergleich zwischen den Gruppen, wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Für die Irrtumswahrscheinlichkeit p sind Signifikanzschranken von $p \geq 0,05$ als nicht signifikant und $p < 0,05$ als signifikant definiert worden. Die Zusammenhänge der einzelnen Parameter wurden mittels Korrelationsanalysen nach Spearman und Pearson durchgeführt.

4.5 Fehlermöglichkeiten

Sowohl die Untersuchung der Probanden als auch die Analyse und Berechnung der Messwerte führte zu unterschiedliche Fehlermöglichkeiten. Die größte Fehlerquelle stellte die Untersuchung des OCT dar. Um die Anzahl der Artefakte und das unterschiedliche Anschneiden der Gefäße zu minimieren, wurde die automatische Segmentierung der Netzhautschichten betrachtet und bei sichtbaren Fehlern manuell nachgearbeitet.

5. Ergebnisse

5.1 Kohortenübersicht

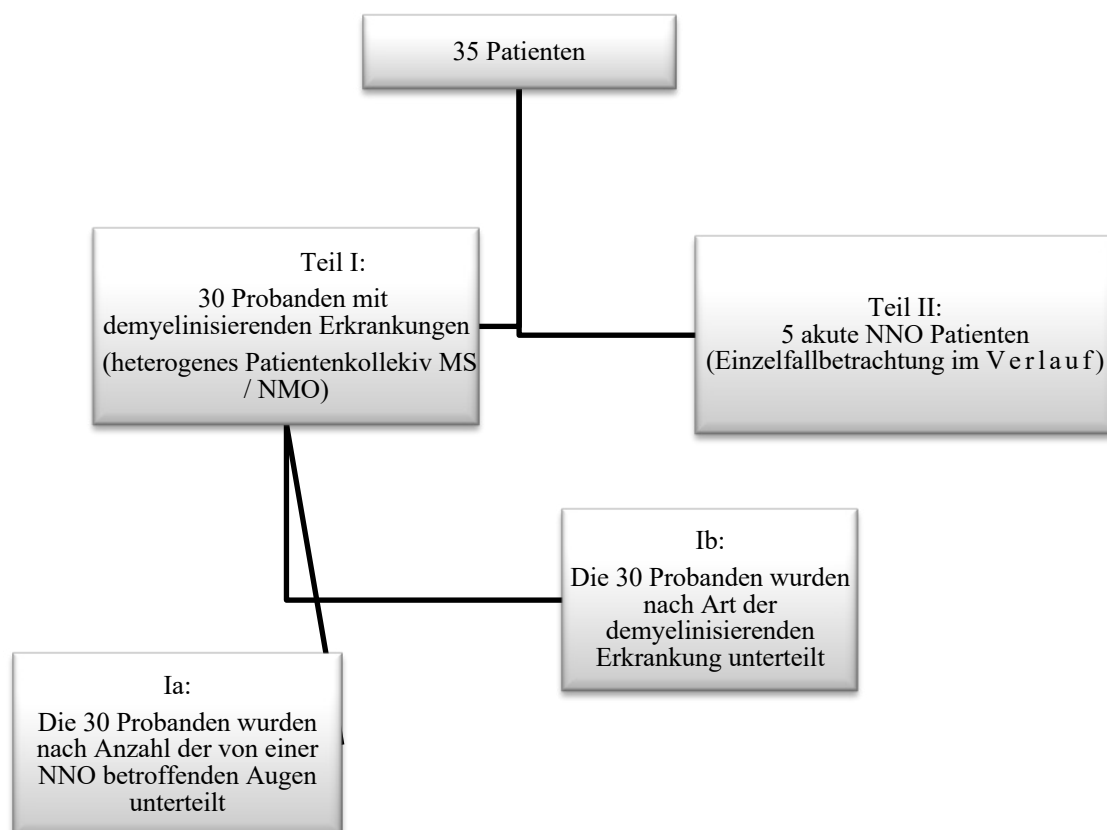


Abb.11: Kohortenflussdiagramm

Die Gesamtkohorte bestand insgesamt aus 35 Patienten. Alle Teilnehmer wiesen eine demyelinisierende Erkrankung in Form einer MS oder NMO auf.

Zu Studienbeginn lag bei 30 Probanden bereits eine MS vor: bei 28 Probanden handelte es sich um eine MS mit schubförmigem Verlauf und bei 2 Probanden um eine primär progrediente Verlaufsform. Diese Unterschiede wurden in der Auswertung nicht differenziert bewertet. Die Probanden wurden in der Gesamtkohorte und nach Aufteilung in Subgruppen betrachtet (Abb.11). Die Subgruppenunterteilung richtete sich einerseits nach der Anzahl von NNO betroffener Augen (Teil 1a) und andererseits nach der Diagnose NMO versus MS (Teil 1b).

Während des Studienverlaufs konnten fünf Patienten mit akuter NNO eingeschlossen werden. Im Verlauf wurde bei allen fünf Patienten eine MS diagnostiziert. Diese Patienten wurden gesondert betrachtet. Der Verlauf der visuellen Sehfunktion und die strukturellen Einbußen nach akuter NNO wurde dabei, in Form von Einzelfallbetrachtungen, genauer beleuchtet (Teil 2).

5.2 Grundlagen

Es wurden insgesamt 70 Augen von 35 Probanden in die Studie eingeschlossen. Für alle Auswertungen wurde stets ein Auge als Studienauge und das andere Auge als Partnerauge ausgewählt. Das Partnerauge wurde nur zur Beantwortung von Teilfragen (Abschnitt 5.4.7 und 5.5.9) einbezogen, so dass in allen anderen Teilen immer nur das Studienauge in die einzelnen Tests mit einbezogen wurde. Die Anzahl n entspricht somit der Anzahl der Probanden und ebenfalls der betrachteten Studienaugen. Dies gewährleistet in der kompletten Auswertung die Voraussetzung, dass die Stichproben unabhängig voneinander sind.

Bei den Probanden mit Zustand nach einseitiger NNO galt das Auge mit durchgemachter NNO als Studienauge.

Bei den Probanden mit beidseitig abgelaufener NNO wurde konsequent, das von einer NNO zuletzt betroffene Auge, als Studienauge ausgewählt. Im Patientenkollektiv ohne abgelaufene NNO wurde mittels einer Zufallsverteilung (über SPSS) das linke oder rechte Auge als Studienauge bestimmt.

Die fünf Probanden mit akuter NNO wurden separat in einer Einzelfallbetrachtung analysiert, sodass diese nicht in die Auswertung der restlichen Kohorte mit einfließen.

Das mittlere Alter aller 30 Patienten betrug zum Zeitpunkt t0 mit einer Altersspanne von 28 bis 62 Jahre, $49,1 \pm 7,8$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung).

Die Erkrankungsdauer der MS/NMO lag im Mittelwert bei $14,9 \pm 9,3$ Jahren. Das Minimum lag dabei bei 3 Jahren und das Maximum bei 38 Jahre.

Die gesamte Teilnehmerzahl setzte sich aus 19 Frauen (63%) und 16 Männern (37%) zusammen. Die Verteilung der Studienaugen verhielt sich ausgewogen. So wurden bei 16 Probanden das linke Auge als Studienauge betrachtet (53%) und bei 14 Probanden das rechte (47%). Der EDSS- Score als Parameter des neurologischen Status lag im Mittelwert bei $3,2 \pm 1,5$ mit einem Maximum von 6,5 und einem Minimum von 1.

Aufgrund der langen Rekrutierungsphase und den unterschiedlichen Studieneintrittszeiten der einzelnen Teilnehmer, variierte die Dauer der Beobachtungszeit des Patientenkollektivs erheblich (Abb.12). Der Proband mit der kürzesten Beobachtungsdauer beteiligte sich 16 Monate an der Studie. Die längste Beobachtungsdauer lag bei 50 Monaten. Im Mittelwert lag der Beobachtungszeitraum des gesamten Patientenkollektivs bei $30,6 \pm 10,2$ Monaten. Die Teilnehmer wurden im festgelegten Turnus einbestellt (Abb.13).

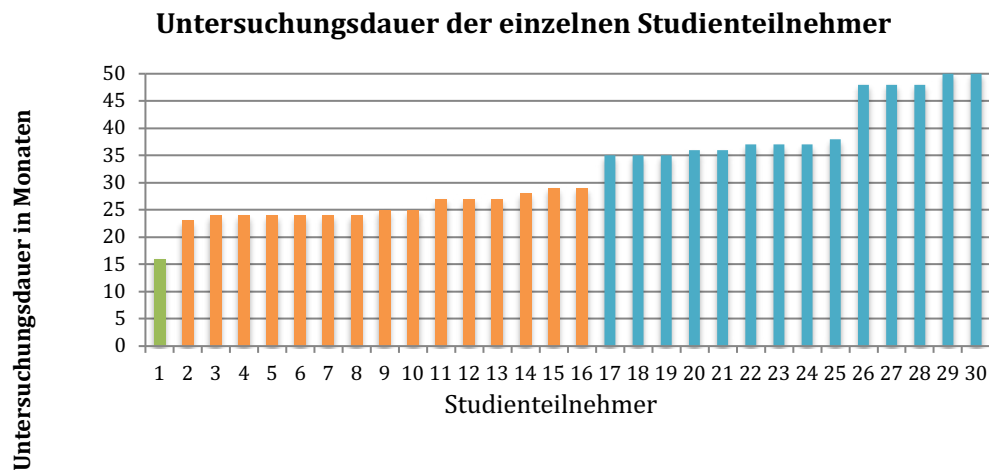


Abb.12: Untersuchungsdauer der einzelnen Studienteilnehmer



Abb.13: Turnus des Recalls der Probanden

Die Anzahl der Untersuchungen lag im Mittelwert bei 4,2. Der Proband mit den wenigsten Untersuchungsterminen beteiligte sich 16 Monate an der Studie und konnte somit dreimal untersucht werden (Start - 6 Monate - 1 Jahr). Die Probanden mit den häufigsten Recall-Terminen konnten fünfmal untersucht werden (Start - 6 Monate - 1 Jahr - 2 Jahre - 3 Jahre).

5.3 Subgruppenunterschiede hinsichtlich Geschlechtes, Alter, Erkrankungsdauer und EDSS-Score

Im Vorhinein wurde der Shapiro-Wilk Test zur Prüfung der Normalverteilung angewandt. Es ergab sich für die Variablen Alter und Erkrankungsdauer eine Normalverteilung (Alter: $p=0.645$; Erkrankungsdauer: $p=0.062$). Für den EDSS-Score ergab sich ein p -Wert von 0.019, sodass von einer Abweichung der Normalverteilung ausgegangen werden musste. Im Rahmen des Levene-Tests wurde überprüft, ob von Varianzhomogenität ausgegangen werden konnte. Da alle p -Werte >0.05 ausfielen wurde Varianzheterogenität ausgeschlossen. (Alter: $p=0.280$; Erkrankungsdauer: $p=0.264$; EDSS: $p=0.331$). Die Ermittlung der maximalen Cook-Distanz diente zum Auffinden möglicher Ausreißer (Anhang 1).

5.3.1 Subgruppenunterteilung nach der Anzahl von NNO betroffenen Augen

Für die Beantwortung einiger Teilfragen wurde das Patientenkollektiv in folgende Subgruppen unterteilt:

- kein Auge von NNO betroffen $n = 9$ (30%)
- ein Auge mit abgelaufener NNO $n = 10$ (33%)
- beide Augen mit abgelaufener NNO $n = 11$ (37%)

Bei Patienten mit abgelaufener NNO lag die letzte NNO mehr als 1 Jahr zurück.

Es ließen sich weder in Bezug auf das Alter noch auf das Geschlecht oder die Erkrankungsdauer, Gruppenunterschiede finden (Tab. 3). Nur für den EDSS-Score ließ sich ein tendenzieller Unterschied dahingehend nachweisen, dass die Patienten, bei denen beide Augen betroffen waren, den höchsten mittleren Score-Wert aufwiesen.

Geschlecht n (%)	kein Auge ($n = 9$)	ein Auge ($n = 10$)	beide Augen ($n = 11$)	<i>exakter Test nach Fisher</i>
weiblich	8 (89%)	4 (40%)	7 (64%)	$p = .124$
männlich	1 (11%)	6 (60%)	4 (36%)	

	kein Auge (n = 9)		ein Auge (n= 10)		beide Augen (n= 11)		ANOVA		Kruskal- Wallis
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>p</i>	η^2	<i>p</i>
Alter (in Jahren)	50.7	6.3	47.6	10.1	49.3	7.1	.710	.03	.808
Erkrankungsdauer (in Jahren)	14.9	9.8	11.8	7.2	17.8	10.5	.350	.08	.403
EDSS-Score	2.6	0.8	3.2	1.8	3.9	1.5	.140	.14	.093

Statistische Erläuterung:

n: Stichprobenumfang, Gesamtzahl der Beobachtungen in der Stichprobe

M: Mittelwert, Durchschnitt der Daten

SD: Standardabweichung, Richtwert für die Streubreite der Daten um den Mittelwert

exakter Test nach Fisher:

p (exakter Test nach Fisher): p-Wert, den der exakte Test nach Fisher liefert. Man verwendet den p-Wert, um zu ermitteln, ob die Differenz zwischen den Mittelwerten der Grundgesamtheiten statistisch signifikant ist p-Wert < .05 = signifikant

einfaktorielle Varianzanalyse ANOVA:

p (ANOVA): p-Wert, den liefert. p-Wert zur Ermittlung der Signifikanz der Differenz zwischen den Mittelwerten der Grundgesamtheiten

p-Wert < .05 = signifikant

η^2 : Effektstärke für ANOVA, Maß an Varianz

Kruskal-Wallis: (nichtparametrische Äquivalent der ANOVA)

p (Kruskal-Wallis): p-Wert, den der nichtparametrische Kruskal-Wallis Test liefert. p-Wert zur Ermittlung der Signifikanz der Differenz zwischen den Mittelwerten der Grundgesamtheiten

p-Wert < .05 = signifikant

Tab.3: Übersicht über die Subgruppen nach Anzahl der von NNO betroffenen Augen unterteilt

5.3.2 Subgruppenunterteilung nach der Art der Erkrankung, MS ohne und mit Sehnervenbeteiligung sowie NMO

Für die Beantwortung weiterer Teilfragen wurde das Patientenkollektiv in folgende Subgruppen unterteilt:

- MS-NNO: MS – Patienten mit abgelaufener NNO $n = 16$ (53%)
- MS-N-NNO: MS- Patienten ohne Sehnervenbeteiligung $n = 9$ (30%)
- NMO: NMO- Patienten mit abgelaufener NNO $n = 5$ (17%)

Geschlecht <i>n</i> (%)	MS- NNO (<i>n</i> = 16)	MS-N-NNO (<i>n</i> = 9)	NMO (<i>n</i> = 5)	exakter Test nach Fisher					
weiblich	8 (50%)	8 (89%)	3 (60%)	<i>p</i> = .197					
männlich	8 (50%)	1 (11%)	2 (40%)						
	MS-NNO (<i>n</i> = 16)		MS-N-NNO (<i>n</i> = 9)		NMO (<i>n</i> = 5)		ANOVA		Kruskal- Wallis
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>p</i>	η ²	<i>p</i>
Alter (Jahre)	46.7	8.7	50.7	6.3	54.2	4.6	.137	.14	.126
Erkrankungsdauer (Jahre)	15.7	10.3	14.9	9.8	12.6	5.7	.823	.08	.968
EDSS-Score	3.4	1.4	2.6	0.8	4.2	2.4	.159 ¹	.14	.283
Statistische Erläuterung (siehe Tabelle 3)									

Tabelle 4: Übersicht über die Subgruppen nach der Art der Erkrankung unterteilt

Bei den 5 NMO Probanden waren 4 auf einem Auge von einer NNO betroffen. Bei den 16 MS-NNO Probanden konnte bei 6 eine einseitig abgelaufene NNO nachgewiesen werden und bei 10 Probanden auf beiden Augen.

Bei der Alters- und Geschlechterverteilung, sowie in Bezug auf die Erkrankungsdauer ließen sich keine Gruppenunterschiede feststellen (siehe Tabelle 4). Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test waren die Variablen normalverteilt. Nach Levene lag eine Varianzhomogenität vor. Ausreißer konnten mit dem Cook-Test ausgeschlossen werden (Anhang 2).

5.4 Analysen zum Zeitpunkt Studienbeginn t0

In diesem Abschnitt wurden die Testergebnisse der **Studienaugen** aller 30 Probanden zum Zeitpunkt t0 ausgewertet (**entspricht jeweils nur 1 Auge pro Probanden**). Vorerst wurde das gesamte Patientenkollektiv in seiner Gesamtheit hinsichtlich der einzelnen Messwerte des pRNFL, TMV, GCIPL und der funktionellen Werte des HEP betrachtet und später in die oben genannten Subgruppen unterteilt.

5.4.1 Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht im Ringscan (pRNFL)

Zuerst erfolgte die Betrachtung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke im Ringscan (pRNFL). Es zeigten sich alle Werte des pRNFL-Scans zum Zeitpunkt t0 im Vergleich zur normativen Datenbank stark verdünnt. Einen Überblick über die Daten liefert die Tabelle 5. Die Differenzen der Mittelwerte der Studienteilnehmer zur normativen Datenbank konnten als signifikant nachgewiesen werden ($p < 0.001$).

Die Differenz lag im Mittelwert bei der RNFL gesamt bei $25,5 \pm 16,4\mu\text{m}$, im temporalen Sektor bei $25,2 \pm 16,1\mu\text{m}$ und im nasalen Sektor bei $16,3 \pm 14,6\mu\text{m}$.

n= 30 (Studienauge der 30 Probanden)	Stichproben- Werte		Normwert HD		Differenz zum Normwert HD		t-Test	Wilcoxon
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>p</i> -Wert	<i>p</i> -Wert
RNFL ges. (µm)	71.3	16.2	96.8	0.7	-25.5	16.4	< .001	< .001
• Temporal (µm)	48.6	15.5	73.8	2.1	-25.2	16.1	< .001	< .001
• Nasal (µm)	53.7	16.3	70.0	11.0	-16.3	14.6	< .001	< .001

RNFL ges. = gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke im pRNFL- Scan, Temporal = temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht im pRNFL, Nasal = nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht im pRNFL

Statistische Erläuterung:

M: Mittelwert

SD: Standardabweichung

exakter Test nach Fisher:

p-Wert < .05 = signifikant

Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (nichtparametrische Äquivalent des t-Test):

p-Wert < .05 = signifikant

Tab.5: Darstellung des pRNFL- Kreisscans zum Zeitpunkt t0 im Vergleich zu den Normwerten der Datenbank von HE

5.4.2 TMV, GCIPL und funktionelle Wert

Für die Betrachtung des totalen Makulavolumens (TMV), der Ganglienzellschicht und der inneren plexiformen Schicht erfolgte ein Volumenscans der Makula (Scangröße: 20°x20°, Schnittbilder 25, ART:49). Das TMV wurde mittels der „macular thickness map“ gemäß ETDRS aus einem Kreis von 6 mm Durchmesser erhoben (Heidelberg Engineering GmbH, 2012). Da die Abgrenzung der GCL und IPL erschwert durchführbar ist, wurden für die statistischen Berechnungen beide Schichten zur GCIPL zusammengelegt.

Für die folgenden Werte waren mit Ausnahme der HEP Perimetrie in der Software von HE keine Normbereiche hinterlegt. Durch das Fehlen einer Kontrollgruppe in unserer Studie, konnten die folgenden Werte nur später im Diskussionsteil mit den Richtwerten aus der Literatur verglichen werden.

Stichproben- Werte		
	<i>M</i>	<i>SD</i>
TMV (mm³)	8.04	0.4
GCIPL (µm)	56.80	12.2
vPMB (µm)	291.1	18.9
Visus (logMAR)	0.24	0.43
Kontrast (logCS)	1.09	0.96
HEP-MD (dB)	-6.56	5.63

TMV= totales Makulavolumen, GCIPL = Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, vPMB =PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels, HEP-MD = mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie

Statistische Erläuterung:

M: Mittelwert

SD: Standardabweichung

Tab.6: Darstellung der Werte TMV, GCIPL, Visus, Kontrast und Perimetrie

Im Mittelwert zeigte die gesamte Netzhaut (TMV) ein Volumen von $8.04 \pm 0.42 \text{ mm}^3$. Die GCIPL wurde im Mittelwert $56.80 \pm 12.19 \text{ µm}$ gemessen.

Im Volumenscan des papillomakulären Bündels betrug der Mittelwert des vPMB $291.1 \pm 18.9 \text{ µm}$. Für den Visus in logMAR konnte der Mittelwert von 0.24 ± 0.43 festgestellt werden. Dies entsprach 45 Buchstaben der ETDRS- Tafel. Der Kontrast wurde mit einem Mittelwert von 1.09 logCS gemessen. Im Mittel wurden also 24 Buchstaben auf der Pelli Robson Sehtafel richtig erkannt.

Der mittlere Defekt (MD) in der HEP-Perimetrie wird als das arithmetische Mittel der Abweichungen des Patienten von der alterskorrigierten Normalempfindlichkeit über alle Messpunkte beschrieben (Heidelberg Engineering GmbH, 2013). Im Mittelwert zeigten alle Probanden eine Defekttiefe von $-6.56 \pm 5.63 \text{ dB}$. Die Empfindlichkeit konnte daher als deutlich geringer als bei gesunden Probanden beschrieben werden.

5.4.3. Subgruppenunterschiede hinsichtlich der Parameter zum strukturellen und funktionellen Sehen

5.4.3.1 Subgruppenunterteilung nach der Anzahl von NNO betroffenen Augen

Um Unterschiede innerhalb der MS Kohorte in der Morphologie der Netzhaut, sowie unter funktionellen Gesichtspunkten zu detektieren, wurde die MS-Kohorte in drei Untergruppen

geteilt. Auch hier wurde jeweils nur das Studienauge der Probanden in die Analyse mit einbezogen.

Es sollte geklärt werden, ob eine durchgemachte Optikusneuritis auf einem oder beiden Augen eine Rolle spielt. Gruppe 1 entsprach den Probanden, die auf beiden Augen keine Optikusneuritis durchlebt haben (n=9). Gruppe 2 entsprach den Probanden, die eine Optikusneuritis auf einem Auge durchlebt haben (n= 10). Probanden der Gruppe 3 waren auch zusätzlich auch auf dem Partnerauge von einer Optikusneuritis betroffen (n= 11).

Zeitpunkt t = 0	kein Auge (n = 9)		ein Auge (n= 10)		beide Augen (n= 11)		ANOVA		Kruskal Wallis
	M	SD	M	SD	M	SD	p	η^2	p
strukturell									
pRNFL (μm)									
• RFNL ges.	83.00 ^a	7.0	72.80 ^{a,b}	16.0	60.36 _b	15.2	.004	.34	.005
• Sektor T	62.67 ^a	9.3	47.10 ^b	13.6	38.36 _b	12.8	.001	.42	.003
• Sektor N	63.56 ^a	7.9	57.20 ^a	18.8	42.55 _b	12.8	.007	.31	.002
TMV (mm^3)	8.21 ^a	0.4	8.20 ^a	0.4	7.77 ^b	0.3	.019	.25	.025
GCIPL (μm)	66.10 ^a	7.	58.14 ^{a,b}	10.3	47.97 _b	11.3	.001	.38	.004
vPMB(μm)	301.4 ^a	14.7	293.9 ^a	20.4	280.2 _b	16.1	.33	.22	.110
funktionell									
Visus (logMAR)	-0.033 ^a	0.14	0.270 ^{a,b}	0.48	0.400 _b	0.47	.018 ¹	.18	.026
Kontrast (logCS)	1.733 ^a	0.17	0.975 ^b	0.55	0.66 ^b	0.55	< .001 ¹	.49	< .001
HEP (dB)									
• HEP-MD	-2.86 ^a	3.12	-6.41 ^{a,b}	5.83	-9.72 ^b	5.50	.019	.25	.028
• Empfindlichkeit Sektor T	18.44 ^a	2.65	15.00 ^{a,b}	6.18	9.18 ^b	7.04	.003 ¹	.33	.008
• Empfindlichkeit Sektor N	17.33 ^a	2.55	14.60 ^{a,b}	6.26	11.00 _b	6.00	.042	.21	.066
EDSS	2.56	0.85	3.20	1.84	3.91	1.48	.140	.14	.093

¹Test von Welch bei Varianzheterogenität

Unterschiedliche hochgestellte Buchstaben verweisen auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (paarweise Vergleiche, Anpassung des Signifikanzniveaus)

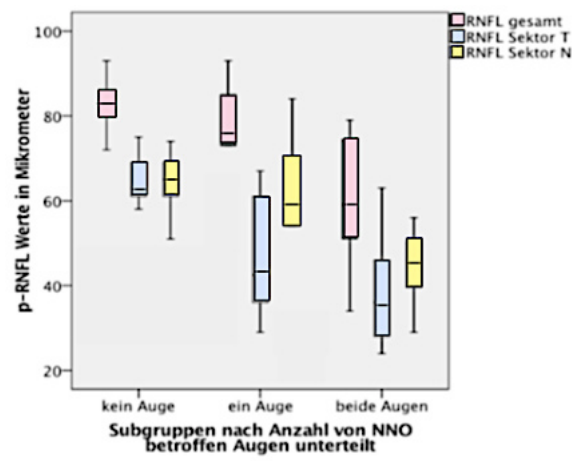
RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL -Sektor T = temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-Sektor N = nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV= totales Makulavolumen, GCIPL = Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, vPMB= PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels, HEP-MD = mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie, Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle der Perimetrie zugeordnet zu den Sektoren N/T des pRNFL-Kreisscans

Statistische Erläuterung (siehe Tabelle 3)

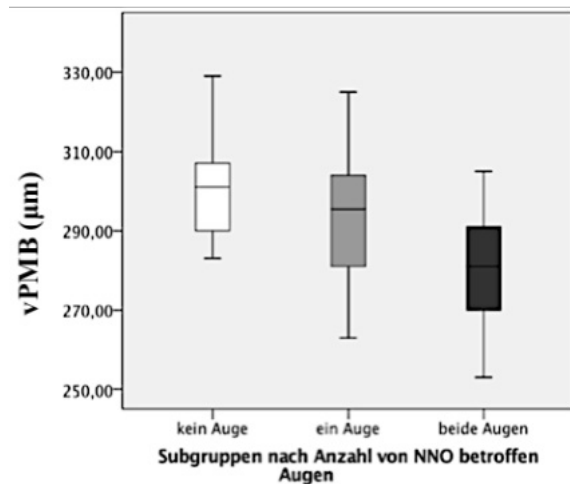
Tab.7: Darstellung der Subgruppenunterschiede nach der Anzahl von NNO betroffener Augen

Im Vergleich der Subgruppen konnte eine signifikante Verdünnung der strukturellen und funktionellen Parameter der Gruppe 3 gegenüber der Gruppe 1 und 2 festgestellt werden (Tab.7) Die einzige Ausnahme stellte dabei der neurologische EDSS-Score dar, da hier nur von einer Tendenz gesprochen werden konnte ($p=0.093$).

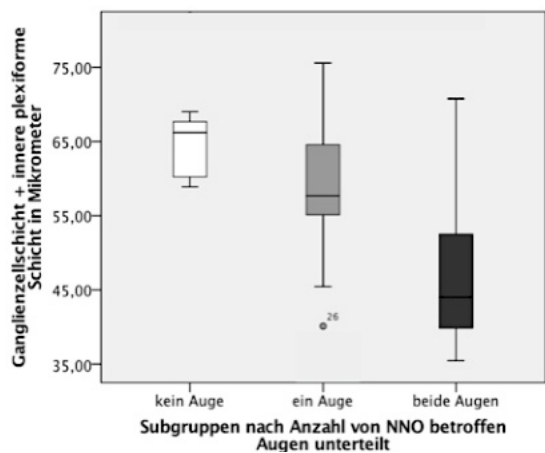
Es kann folgender Zusammenhang für die strukturellen Werte (RNFL, TMV, GCIPL, vPMB) beschrieben werden: Probanden ohne Sehnervenbeteiligung schnitten in allen Tests besser ab, als Probanden mit durchlaufener NNO an einem Auge. Probanden mit beidseitiger Sehnervenbeteiligung wiesen am Studienauge die stärksten Verluste auf (Tabelle 7/ Abb.14 a-d).



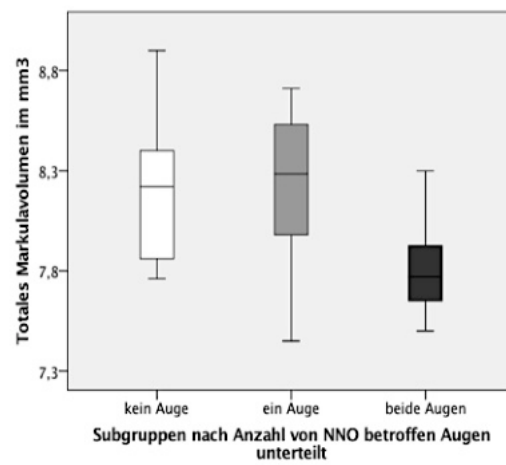
a: Subgruppenunterschiede der p-RNFL Werte für RNFL gesamt, Sektor T, Sektor N



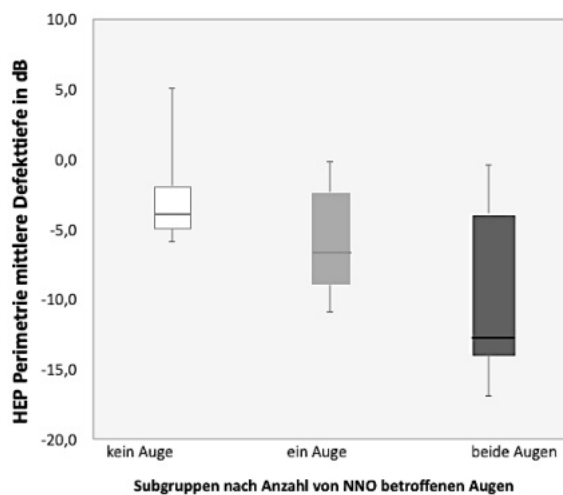
b: Subgruppenunterschiede des papillomakulären Bündels im Volumenscan



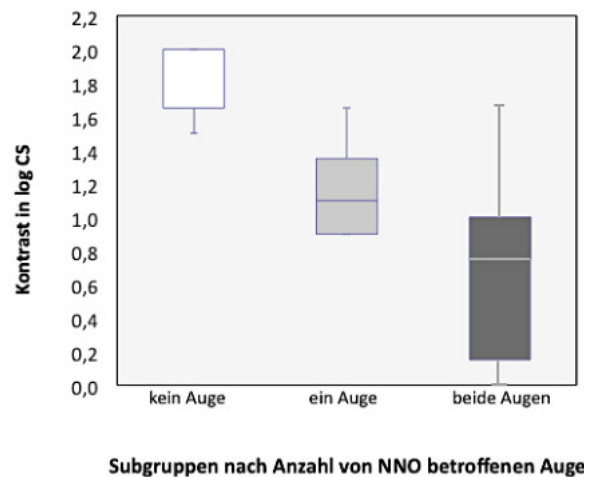
c: Subgruppenunterschiede der Ganglienzellschicht+inneren plexiformen Schicht



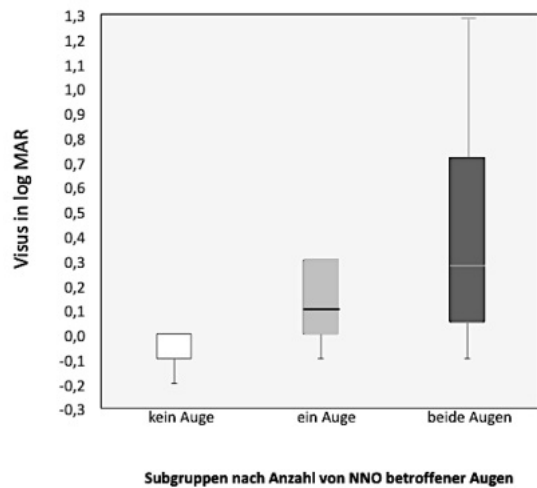
d: Subgruppenunterschiede des totalen Makulavolumens



e: Subgruppenunterschiede der Perimetrie



f: Subgruppenunterschiede des Kontrastes



g: Visus in log MAR

Abb.14: Funktionelle und strukturelle Ergebnisse im Gruppenvergleich der Subgruppen nach Anzahl von NNO betroffener Augen

Auch bei Betrachtung der Parameter, welche die Sehfunktion der Probanden beschreiben, konnte eine Signifikanz beobachtet werden. Die Gruppe 1 wies sowohl bei der Visus-Untersuchung als auch bei den Kontrast-Werten signifikant bessere Ergebnisse auf als die Gruppe 2 und Gruppe 3 (Abb.14f+g).

Bei der Gesichtsfeld-Untersuchung wurde die mittlere Defekttiefe bestimmt. Es ließ sich zeigen, dass die Gruppe 3 eine signifikant niedrigere Empfindlichkeit aufwies (Abb.14e).

Somit konnte geklärt werden, dass die Beteiligung einer NNO zu stärkeren strukturellen und

funktionellen Einschränkungen bei NMO und MS Patienten führt.

Wie in allen Berechnungen zuvor, wurde zunächst mit der deskriptiven und explorativen Statistik begonnen. Es galt zu überprüfen, ob eine Normalverteilungen und Varianzheterogenität vorliegen. Ebenso diente diese der Begutachtung von eventuellen Ausreißern. Aufgrund der Fülle der Daten wird diese nur noch dem Anhang beigelegt (Anhang 3).

5.4.3.2 Subgruppenunterteilung nach der Art der Erkrankung - MS ohne und mit Sehnervenbeteiligung, sowie NMO -

Zur Beantwortung von weiteren Teilfragen wurde die gesamte Kohorte erneut in drei Gruppen aufgeteilt. Ziel war es diesmal, Unterschiede zwischen den Probanden mit MS und einer durchlaufenen NNO (MS-NNO=Gruppe1), den Probanden mit MS ohne Sehnervenbeteiligung (MS-N-NNO = Gruppe2) und den NMO Probanden (NMO = Gruppe3) herauszuarbeiten. Auch hier wurde jeweils nur das Studienauge ausgewertet.

Zeitpunkt t = 0	MS-NNO (n = 16)		MS-N-NNO (n = 9)		NMO (n = 5)		ANOVA		Kruskal-Wallis
	M	SD	M	SD	M	SD	p	η^2	p
strukturell									
pRNFL (μm)									
• RFNL ges.	64.50 ^a	16.33	83.00 ^b	7.02	72.00 ^{a,b}	17.38	.010 ¹	.26	.018
• Sektor T	40.25 ^a	13.07	62.67 ^b	9.35	49.80 ^{a,b}	14.17	.001	.42	.003
• Sektor N	48.81 ^a	18.34	63.56 ^b	7.88	51.80 ^{a,b}	14.81	.087	.17	.051
TMV (mm^3)	7.93	0.42	8.21	0.37	8.11	0.47	.269	.09	.330
GCIPL (μm)	50.83 ^a	10.63	66.10 ^b	7.12	59.18 ^{a,b}	14.41	.007 ¹	.32	.009
vPMB (μm)	284.3	17.6	301.4	14.7	294.6	23.6	.082	.16	.111
funktionell									
Visus (logMAR)	0.344 ^a	0.453	-0.033 ^b	0.141	0.320 ^{a,b}	0.567	.033 ¹	.16	.031
Kontrast (logCS)	0.788 ^a	0.586	1.733 ^b	0.170	0.900 ^a	0.530	<.001 ¹	.45	<.001
HEP (dB)									
• HEP -MD	-8.16 ^a	5.58	-2.86 ^b	3.12	-8.11 ^{a,b}	7.03	.034 ¹	.19	.081
• Empfindlichkeit Sektor T	11.44 ^a	7.08	18.44 ^b	2.65	12.60 ^{a,b}	7.86	.018 ¹	.21	.041
• Empfindlichkeit Sektor N	12.94	5.84	17.33	2.55	12.00	8.15	.062 ¹	.14	.198
EDSS	3.38	1.42	2.56	0.85	4.20	2.36	.159 ¹	.14	.283

¹Test von Welch bei Varianzheterogenität

Unterschiedliche hochgestellte Buchstaben verweisen auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (paarweise Vergleiche, Anpassung des Signifikanzniveaus)

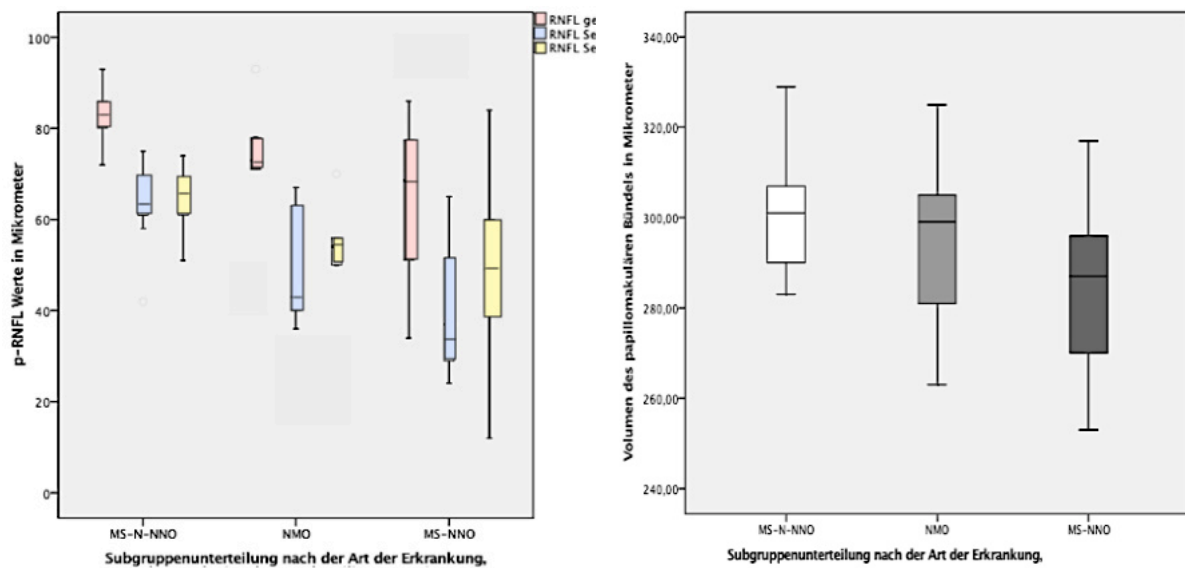
RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-SektorT = temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-Sektor N = nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV = totales Makulavolumen, GCIPL =

Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, vPMB = PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels, HEP-MD = mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering, Perimetrie Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle der Perimetrie zugeordnet zu den Sektoren N/T des pRNFL-Kreisscans

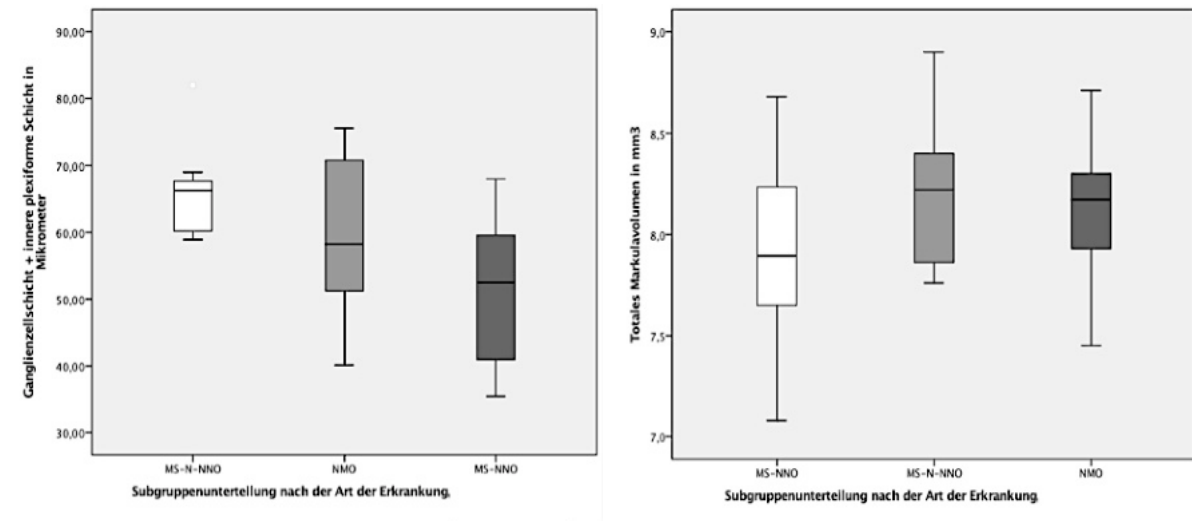
Statistische Erläuterung : (siehe Tabelle 3)

Tab.8: Darstellung der Subgruppenunterschiede nach der Art der Erkrankung, MS ohne und mit Sehnervenerkrankung sowie NMO

Die Subgruppenunterschiede zeigten bei allen Variablen (bis auf TMV und EDSS) eine eindeutige Signifikanz. Werte des pRNFL (Sektor T und gesamte RNFL), des GC IPL und die funktionellen Parameter (Visus, Kontrast, HEP) konnten als hoch signifikant bewertet werden. Die MS Patienten mit abgelaufener NNO wiesen gegenüber den NMO Patienten stärkere strukturelle Verluste auf. Die funktionellen Einbußen bei NMO Patienten und MS Patienten mit Sehnervenerkrankung wiesen dagegen keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 8/ Abb.15 a-e).

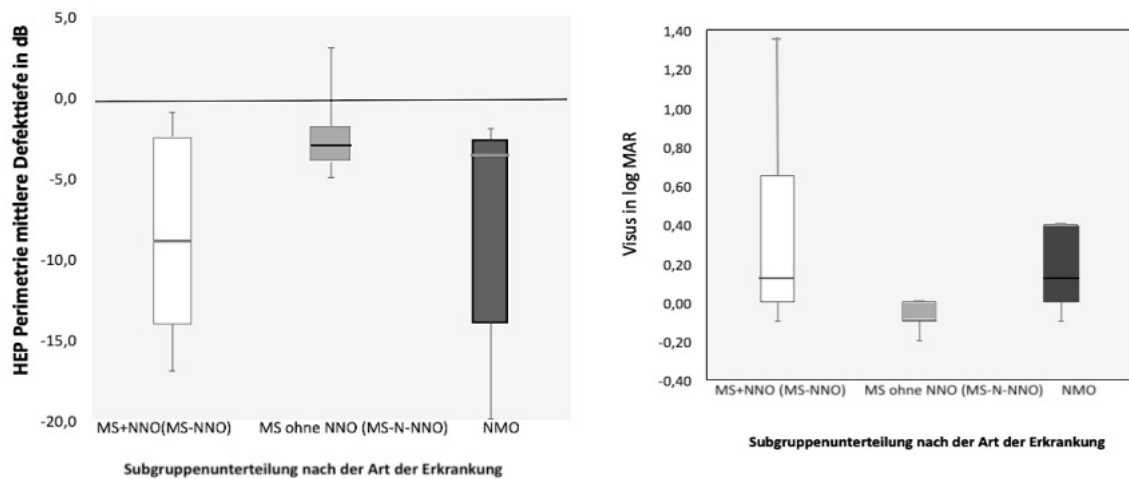


a: Subgruppenunterschiede der p-RNFL Werte für RNFL gesamt, Sektor T, Sektor N b: Subgruppenunterschiede des PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels



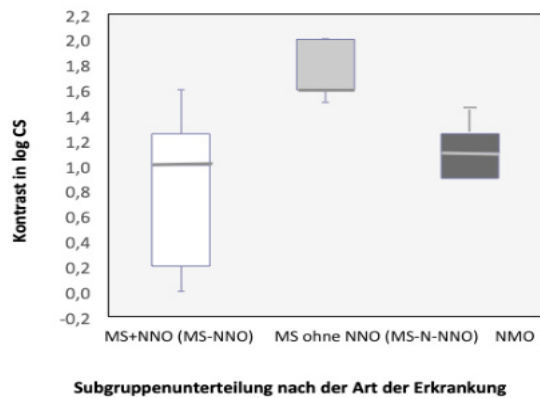
c: Subgruppenunterschiede der Ganglienzellschicht+inneren plexiformen Schicht

d: Subgruppenunterschiede des totalen Makulavolumens



e: Subgruppenunterschiede der Perimetrie

f: Subgruppenunterschiede des Visus



g) Subgruppenunterschiede des Kontrastes

Abb.15: Funktionelle und strukturelle Ergebnisse im Gruppenvergleich der Subgruppen nach Art der Erkrankung

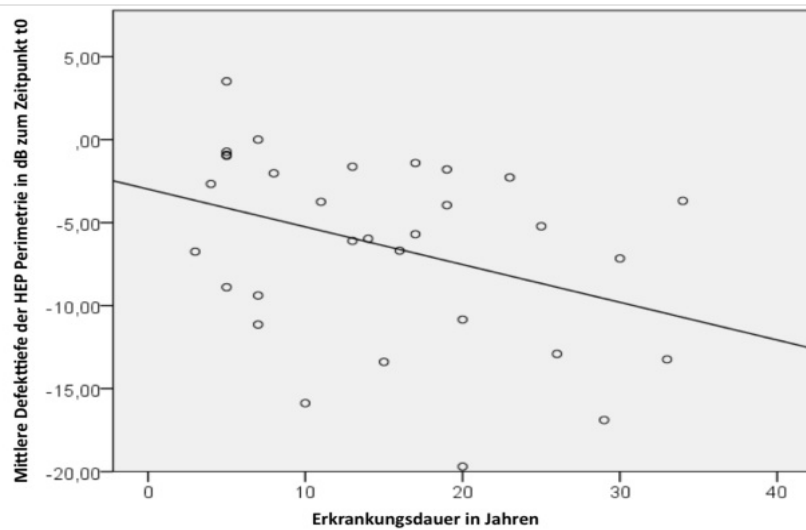
Auch bei Betrachtung der Sehfunktion wurden Unterschiede deutlich. Während die Probanden ohne NNO Beteiligung deutlich besser abschnitten, unterschieden sich die NMO und MS-NNO Probanden in den funktionellen Werten nicht signifikant. Es fiel jedoch eine breitere Verteilung der Visus- und Kontrast-Werte der MS-NNO Gruppe gegenüber der NMO Gruppe auf. (Abb.15f+g)

Vorab wurde eine Prüfung auf Normalverteilungen, Varianzheterogenität und Begutachtung von eventuell vorliegenden Ausreißern durchgeführt. Dies wurde dem Anhang beigelegt (Anhang 4).

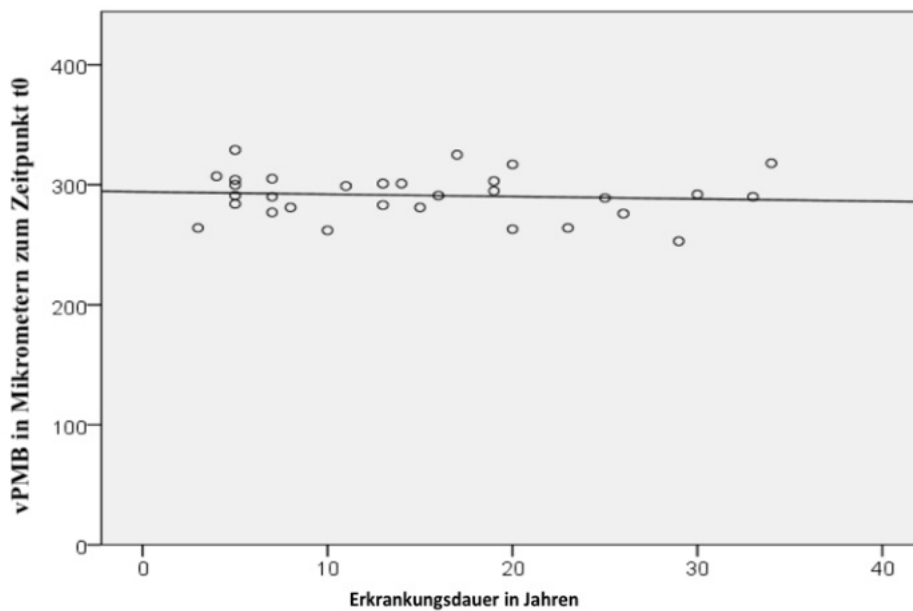
5.4.4 Zusammenhang der Erkrankungsdauer und der untersuchten Parameter

Mittels der Korrelationsanalyse nach Spearman und Pearson wurde der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Jahre seit Erstmanifestation und der strukturellen sowie funktionellen Parameter untersucht. Für alle Korrelationen wurde zusätzlich die Effektstärke nach Cohens (d) errechnet. Hierfür wurden Werte $< 0,5$ für gering und Werte $> 0,5$ als hoch erachtet.

Für die mittlere Defekttiefe der Perimetrie und dem Volumen des papillomakulären Bündels konnten relevante Zusammenhänge zur Erkrankungsdauer gefunden werden. Je länger die Erstmanifestation der MS / NMO zurück lag, desto schlechter fiel die Perimetrie aus und desto niedriger war das vPMB. Der Zusammenhang war jedoch als gering einzustufen. ($d < 0,5$)



- a) Korrelation der mittleren Defekttiefe der HEP Perimetrie mit der Erkrankungsdauer in Jahren



- b) Korrelation des Volumens des papillomakulären Bündels mit der Erkrankungsdauer in Jahren

Abb.16: Zusammenhang der Erkrankungsdauer mit der Untersuchung der Perimetrie und des Volumenscan des papillomakulären Bündels

5.4.5 Korrelation der Parameter des visuellen Systems mit dem allgemeinen Behinderungsstatus (EDSS)

Mit dieser Fragestellung sollte der Zusammenhang des neuronalen Status mit den OCT-Markern, dem Visus, dem Kontrast und der Perimetrie untersucht werden. Hierfür wurde die Korrelation des EDSS-Scores mit den Parametern für strukturelle und funktionelle Verluste durchgeführt.

Es konnten für fast alle Untersuchungen relevante Zusammenhänge detektiert werden. Der Korrelationskoeffizient für die Perimetrie und die GCIPL mit dem EDSS- Score fiel dabei am größten aus (Tab.10).

Korrelation r mit EDSS ($t = 0$)	Pearson		Spearman	
strukturell				
RNFL				
• RFNL ges.	-.41	*	-.42	*
• Sektor T	-.38	*	-.37	*
• Sektor N	-.33		-.35	
TMV	-.33		-.39	
GCIPL	-.46	*	-.51	**
vPMB	-.21		-.34	
funktionell				
Visus (logMAR)	.40	*	.36	
Kontrast (logCS)	-.31		-.26	
HEP (dB)				
• HEP-MD	-.56	**	-.53	**
• Empfindlichkeit Sektor T	-.53	*	-.58	*
• Empfindlichkeit Sektor N	-.53	*	-.47	*
* Korrelation von mittlerer Stärke ($r < 0,5$) ** hohe Korrelation ($r > 0,5$)				

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-SektorT=temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-SektorN = nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV = totales Makulavolumen, GCIPL = Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, vPMB = PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels, HEP-MD = mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie, Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle in der Perimetrie in dem Bereich, der dem temporalen/ nasalen Sektor im pRNFL-Scan entspricht

Statistische Erläuterung :

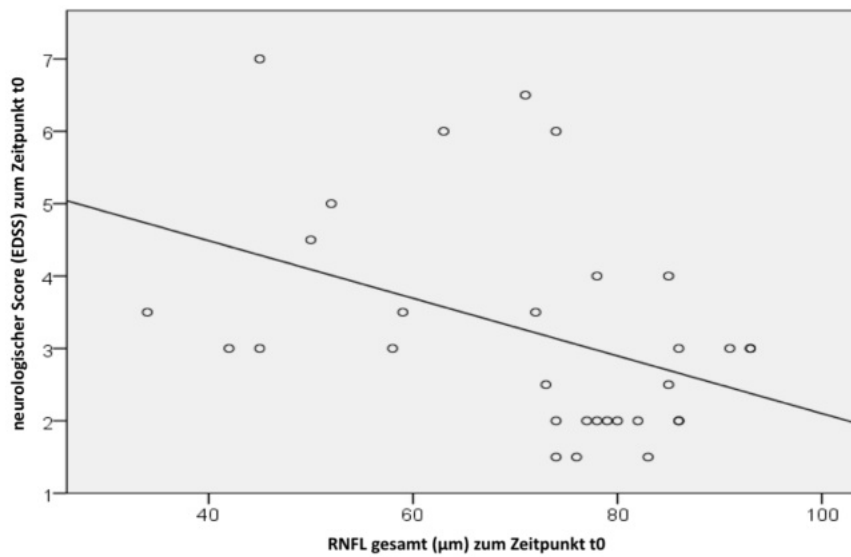
Korrelationen nach Pearson oder Spearman (nichtparametrische Äquivalent der Pearson Korrelation)

Für die Interpretation des gefundenen Zusammenhangs wurde die Einteilung nach Cohen (1992) verwendet:

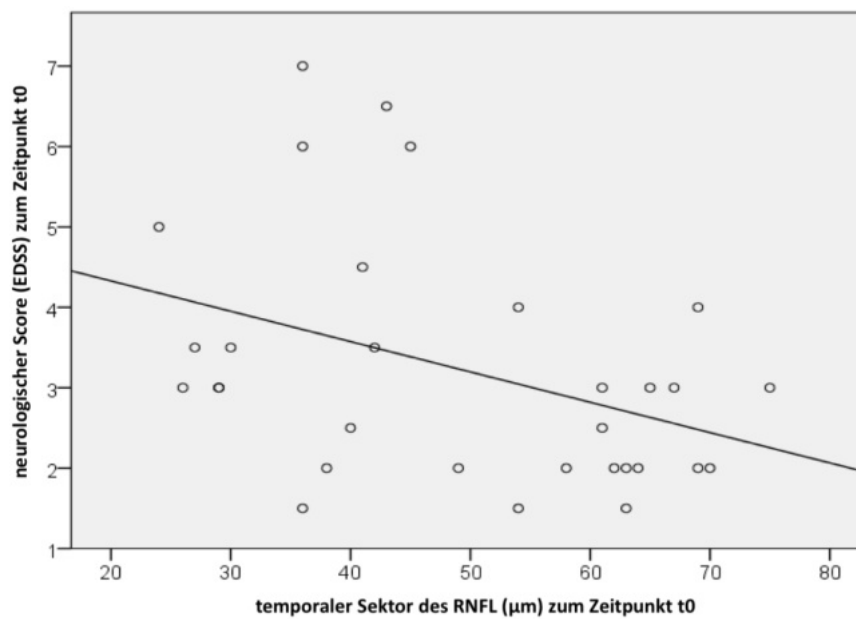
- **schwacher** Effekt: $r = .10$
- **mittlerer** Effekt: $r = .30$
- **starker** Effekt: $r = .50$

Tab. 9 : Korrelation des EDSS-Scores mit der Struktur und Funktion

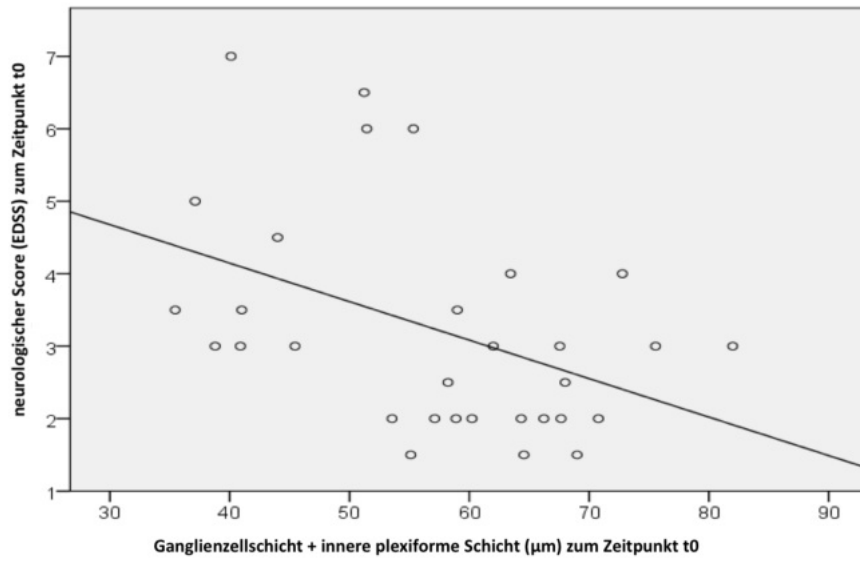
Im Folgenden wurden zur Veranschaulichung die Korrelationen von mittlerer und hoher Stärke grafisch dargestellt.



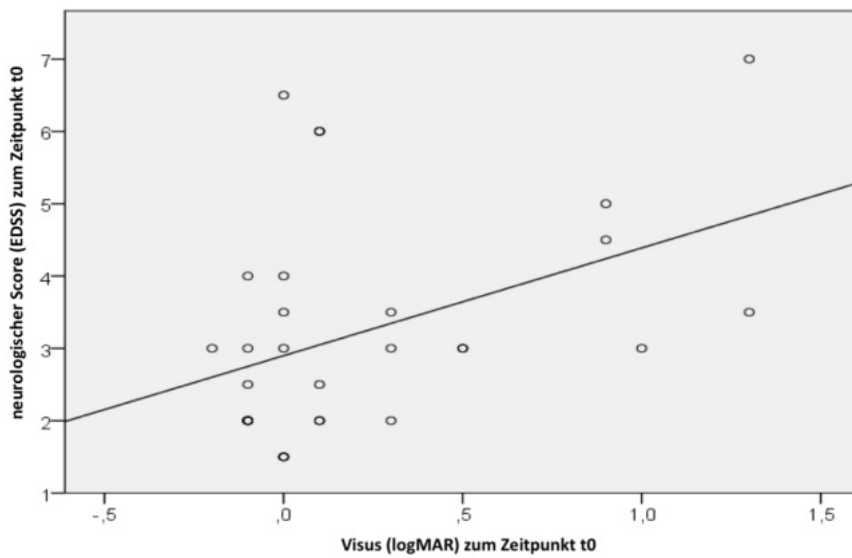
a) Korrelation der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit dem EDSS- Score



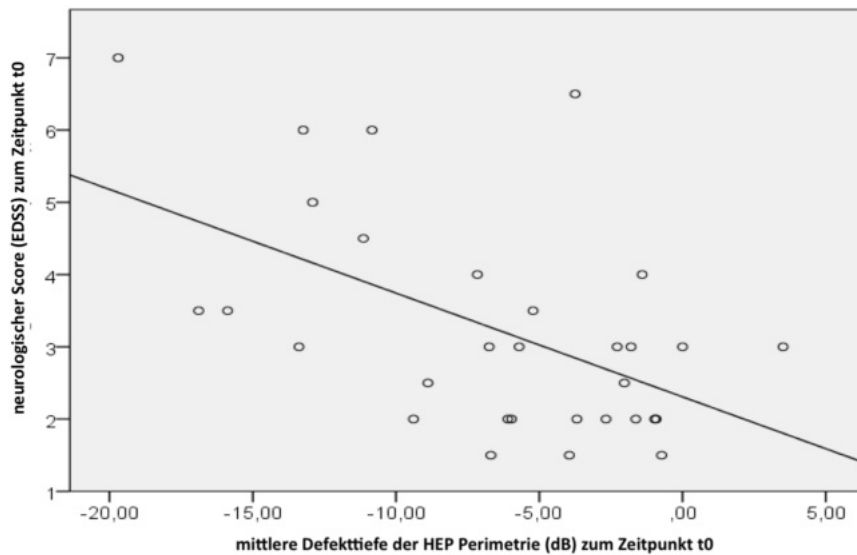
b) Korrelation des temporalen Sektors der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit dem EDSS- Score



c) Korrelation der Ganglienzellschicht + inneren plexiformen Schicht mit dem EDSS- Score



d) Korrelation der Visuswerte mit dem EDSS- Score



e) Korrelation der HEP Perimetrie mit dem EDSS- Score

Abb.17: Zusammenhang der Parameter des visuellen Systems mit dem allgemeinen Behinderungsstatus (EDSS), die in der Korrelationsanalyse mindestens eine mittlere Korrelationsstärke ergaben

5.4.6 Struktur- Funktionsbeziehung

Es sollte geklärt werden, ob zum Zeitpunkt t0 die strukturellen Verluste mit den funktionellen Einbußen einher gingen. Die Werte des Visus- und Kontrastsehen wurden den Parametern der morphologischen Atrophie gegenübergestellt.

Mittels der Korrelationsanalyse nach Pearson und Spearman, konnte ein deutlicher Zusammenhang bestätigt werden. Sowohl der Visus als auch der Kontrast korrelierten stark mit allen OCT- Markern (Tab.11).

Korrelation r mit Visus (t = 0)			Korrelation r mit Kontrast (t = 0)		
	Pearson	Spearman		Pearson	Spearman
strukturell			strukturell		
RNFL			RNFL		
• RFNL ges.	-.72**	-.67**	• RFNL ges.	.87**	.75**
• Sektor T	-.66**	-.74**	• Sektor T	.78**	.75**
• Sektor N	-.62**	-.58**	• Sektor N	.80**	.72**
TMV	-.69**	-.62**	TMV	.66**	.58**
GCIPL	-.72**	-.73**	GCIPL	.80**	.71**
vPMB	-.71**	-.68**	vPMB	.70**	.62**

** starke Effektstärke nach Cohen ($r > 0,5$)

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL -Sektor T = temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL -Sektor N = nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV = totales Makulavolumen, GCIPL = Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, vPMB = PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündel

Statistische Erläuterung :

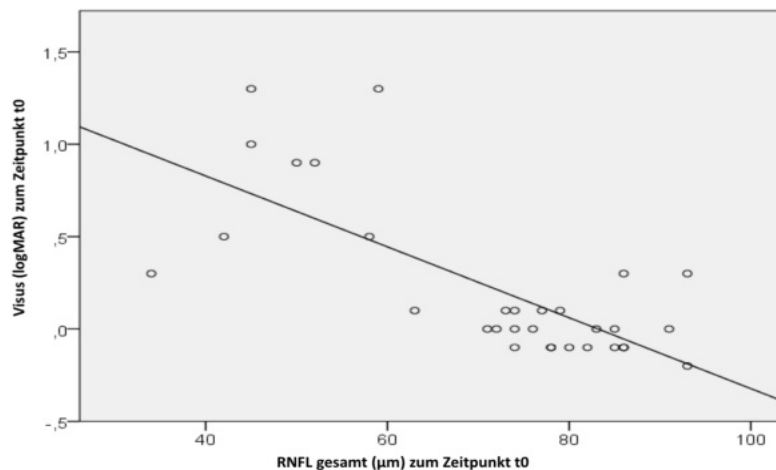
Korrelationen nach Pearson oder Spearman (nichtparametrische Äquivalent der Pearson Korrelation)

Für die Interpretation des gefundenen Zusammenhangs wurde die Einteilung nach Cohen (1992) verwendet:

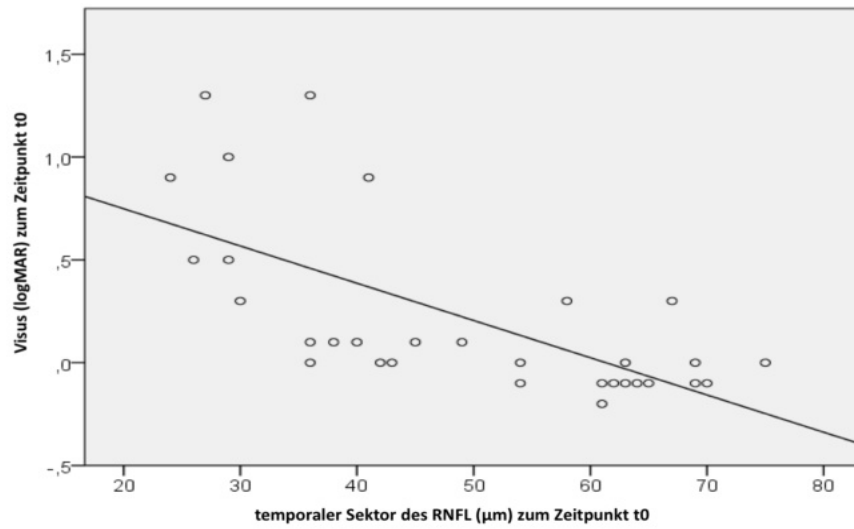
- **schwacher** Effekt: $r = .10$
- **mittlerer** Effekt: $r = .30$
- **starker** Effekt: $r = .50$

Tab. 10: Korrelation des Visus- und Kontrastsehens mit den OCT- Markern

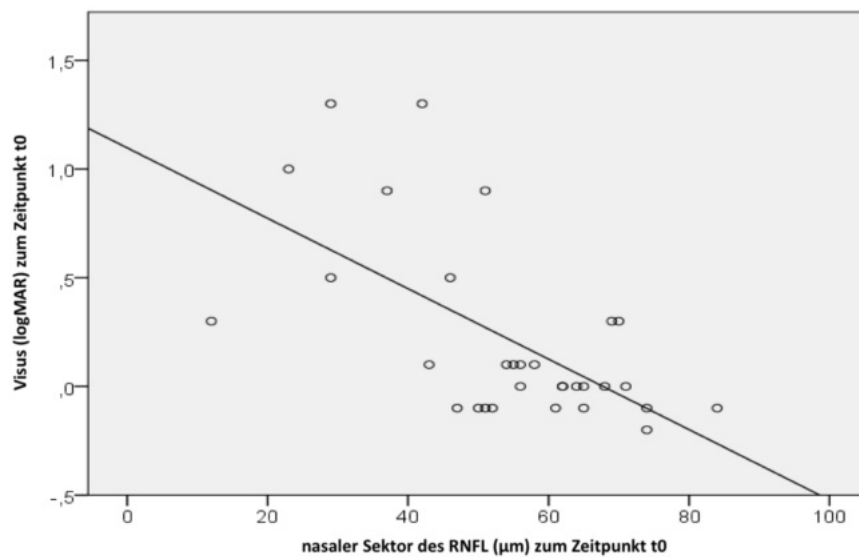
Im Folgenden wurden zur Veranschaulichung der Ergebnisse der Korrelationsanalyse grafisch dargestellt.



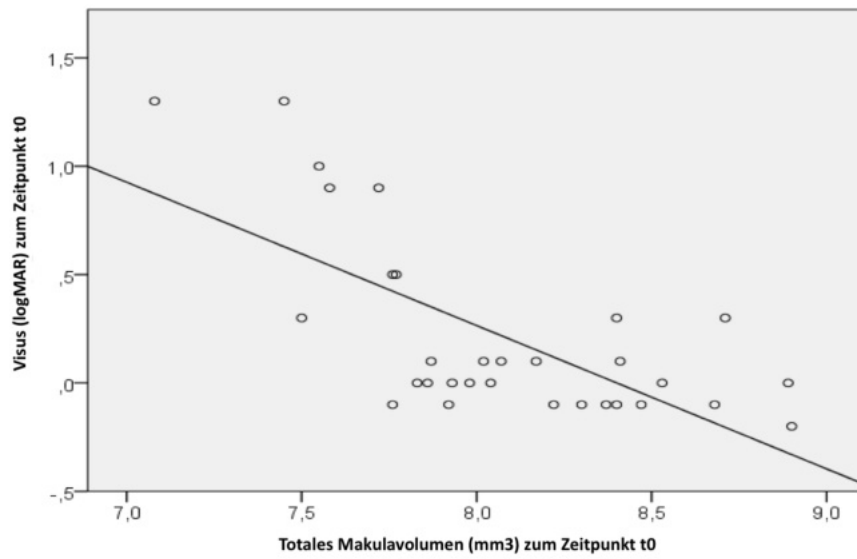
a) Korrelation der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit den Visuswerten



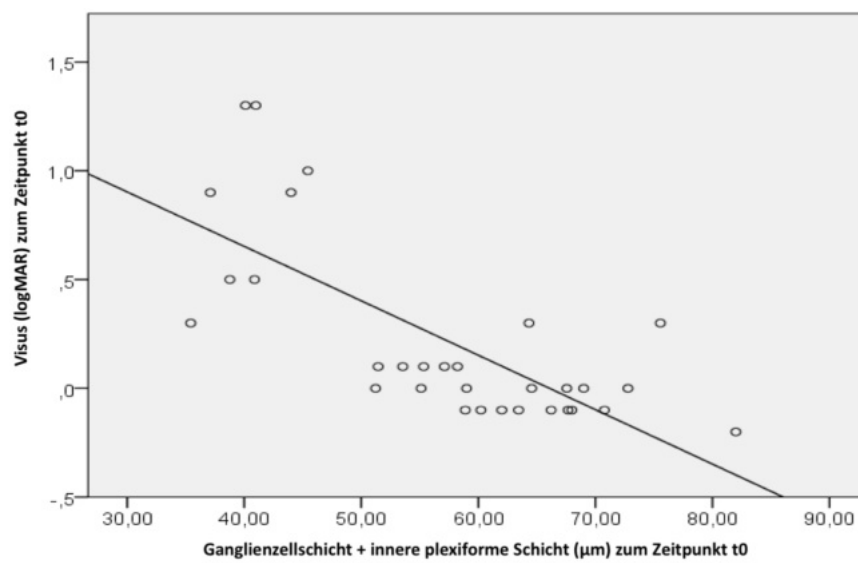
b) Korrelation des temporalen Sektors der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit den Visuswerten



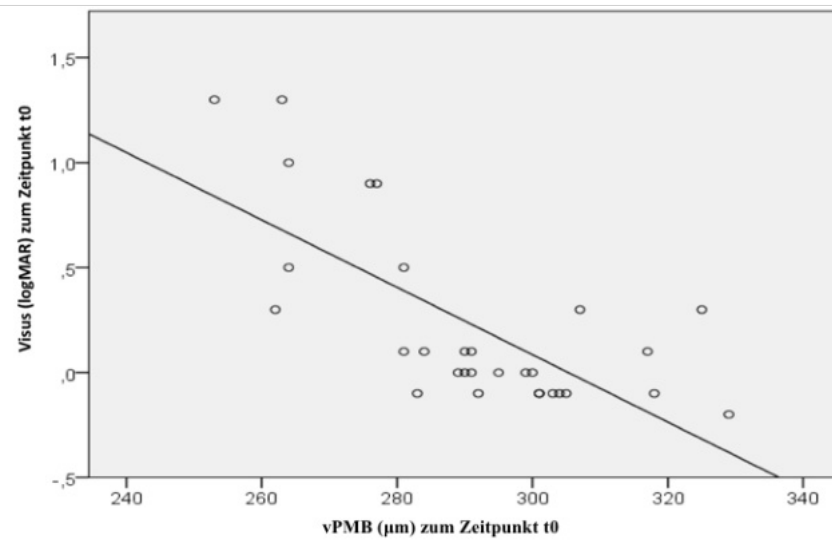
c) Korrelation des nasalen Sektors der retinalen Nervenfaserschicht mit den Visuswerten



d) Korrelation des totalen Makulavolumens mit den Visuswerten

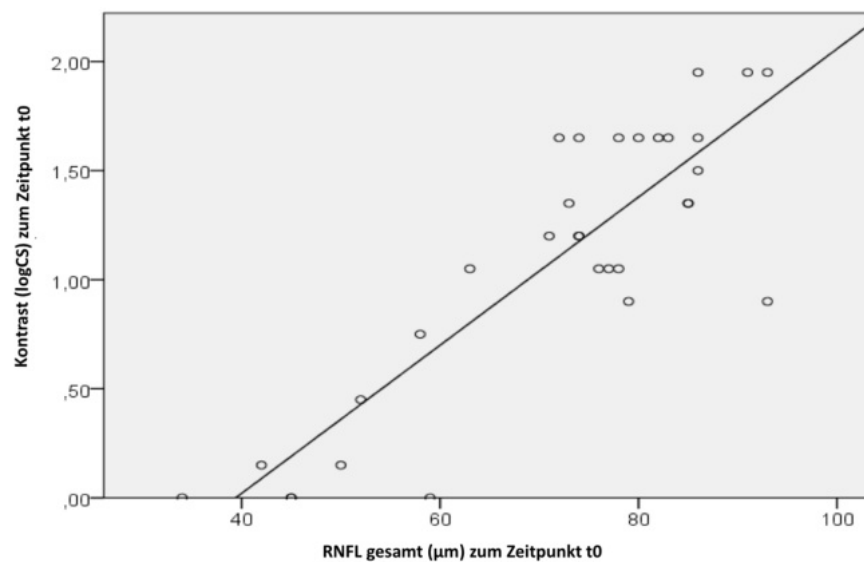


e) Korrelation der Ganglienzellschicht + innere plexiforme Schicht mit den Visuswerten

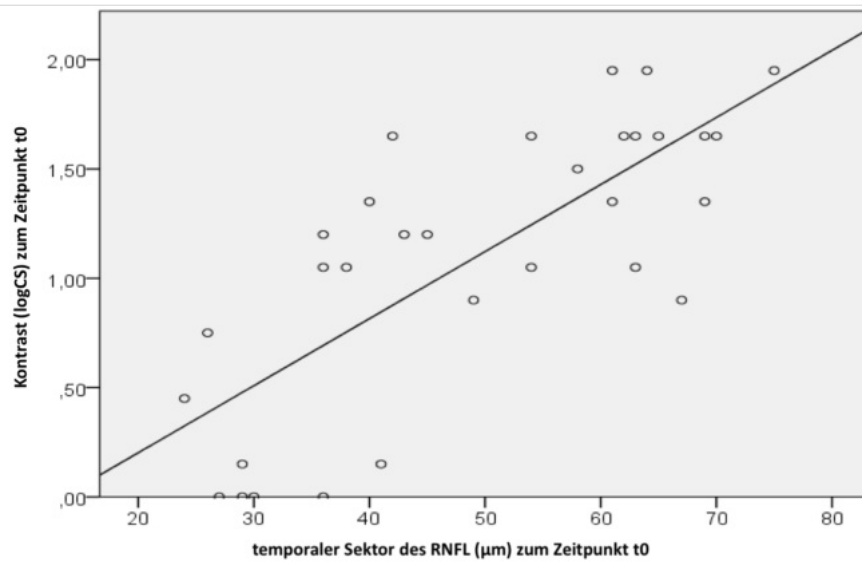


f) Korrelation des papillomakulären Bündels mit den Visuswerten

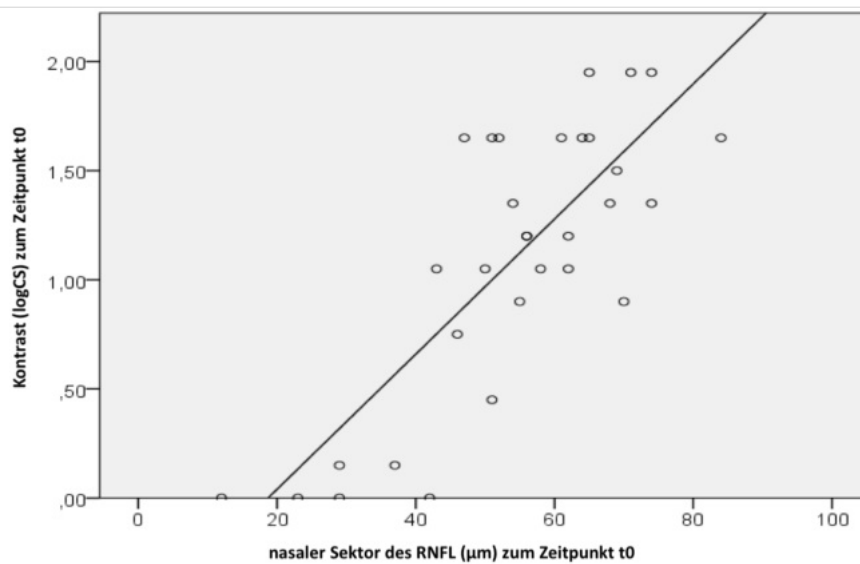
Abb.18: Grafische Veranschaulichung der Ergebnisse der Korrelationsanalyse der Visuswerte mit den OCT-Markern



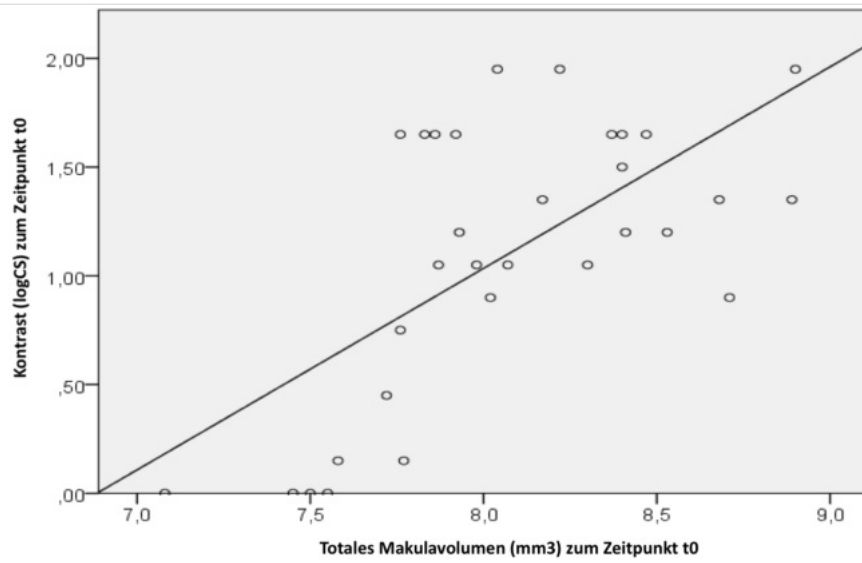
a) Korrelation der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit den Kontrastwerten



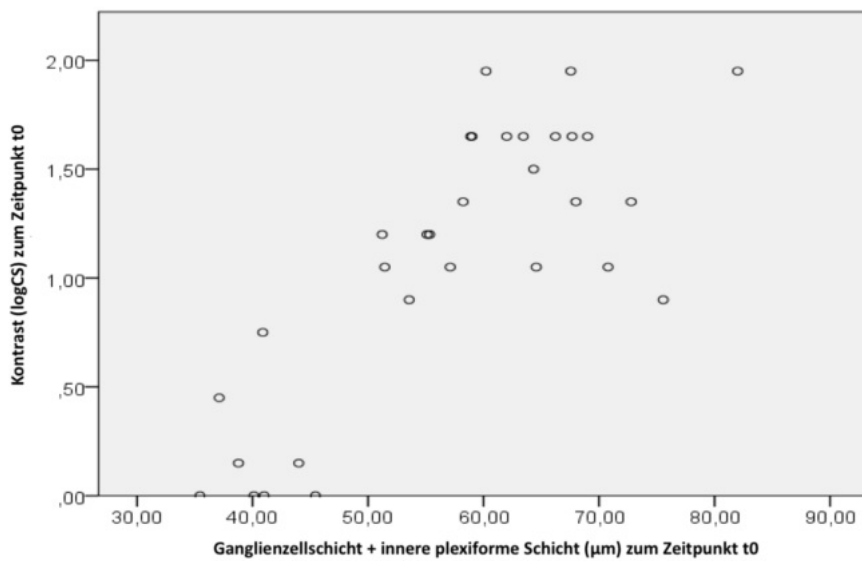
- b) Korrelation des temporalen Sektors der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit den Kontrastwerten



- c) Korrelation des nasalen Sektors der retinalen Nervenfaserschicht mit den Kontrastwerten



d) Korrelation des totalen Makulavolumens mit den Kontrastwerten



e) Korrelation der Ganglienzellschicht + innere plexiforme Schicht mit den Kontrastwerten

Abb.19: Korrelationsanalyse der Kontrastwerte mit den OCT-Markern

Bei den 10 Probanden, bei denen nur an einem Auge eine NNO vorlag, wurde nun das Partnerauge in die Untersuchungen mit einbezogen. Es wurde sowohl das Partnerauge mit dem betroffenen NNO Auge (=Studienauge) verglichen, als auch den Werten der normativen Datenbank von Heidelberg Engineering gegenübergestellt.

t = 0	Studienauge mit NNO		Partnerauge ohne NNO		t-Test			Kruskal-Wallis	
	M	SD	M	SD	t	p	d	z	p
strukturell									
pRNFL									
• RFNL ges.	72.70	16.01	93.00	7.87	-3.55	.006*	1.62#	-2.81	.005
• Sektor T	47.10	13.62	64.40	11.68	-3.59	.006*	1.36#	-2.70	.007
• Sektor N	57.10	18.79	72.90	12.19	-3.93	.003*	0.89#	-2.50	.013
funktionell									
Visus_logMAR	0.40	0.75	-0.02	0.10	1.63	.137	0.90#	-1.80	.072
Kontrast_logCS	0.98	0.55	1.41	0.30	-1.87	.095	0.99#	-1.84	.066
HEP-MD (dB)	-6.41	5.83	-2.37	2.40	-2.28	.048*	0.85#	-2.40	.017
<p>* signifikante Unterschiede (p< 0.05) # sehr große Effektstärke nach Cohens (d >0,8)</p>									

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-SektorT = temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-SektorN = nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, HEP-MD = mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie

Statistische Erläuterung: (siehe Tab.3)

Tab.11: Vergleich des betroffenen Auges mit dem gesunden Partnerauge zum Zeitpunkt t 0

Das gesunde Partnerauge zeigte mit Ausnahme des Visus- und Kontrastsehens signifikant bessere Werte als das betroffene Auge. Es lag eine sehr große Effektstärke vor ($d > 0,8$)

Verglichen mit den Normwerten des HD (siehe oben) waren die Werte des gesunden Partnerauges dennoch als verringert einzustufen.

5.5 Analysen in der Longitudinalen

5.5.1 Vergleich der Mittelwerte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten (t 0 bis 3 Jahre)

Im Folgenden wurden die Messwerte der funktionellen und strukturellen Parameter zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten ermittelt (Tab.13).

	t 0 (n = 30)		t 6M (n = 28)		t 1 Jahr (n = 27)		t 2 Jahre (n = 26)		t 3 Jahre (n = 16)	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
strukturell										
pRNFL(µm)										
• RFNL ges.	71.30	16.17	70.25	16.53	70.41	15.78	68.38	15.14	60.88	15.78
• Sektor T	48.57	15.50	47.29	15.83	49.41	14.26	45.31	14.09	38.88	10.31
• Sektor N	53.73	16.29	53.00	16.66	51.96	17.10	52.04	15.32	45.50	16.00
TMV (mm ³)	8.04	0.42	8.04	0.42	8.09	0.46	7.99	0.41	7.85	0.39
GCIPL (µm)	56.80	12.19	56.23	11.73	57.33	10.91	55.09	10.99	46.54	7.83
vPMB(µm)	291.16	18.93	286.81	19.12	291.32	18.63	289.9	16.38	289.80	16.38
funktionell										
Visus_logMA	0.227	0.431	0.211	0.458	0.219	0.447	0.077	0.739	0.481	0.452
R										
Kontrast_logC	1.090	0.640	0.986	0.672	1.006	0.632	1.004	0.612	0.572	0.481
S										
HEP (dB)										
• HEP-MD	-6.56	5.63	-7.19	7.38	-7.42	6.93	-7.36	7.72	-12.17	8.15
• Empfindlic	13.90	6.79	13.29	7.39	13.52	6.87	12.92	7.53	8.44	7.23
h-keit										
Sektor T										
• Empfindlic	14.10	5.77	14.04	6.04	13.78	5.96	13.65	6.54	9.56	6.62
h-keit										
Sektor N										
EDSS	3.27	1.52	3.27	1.49	3.35	1.56	3.35	1.50	4.25	1.81

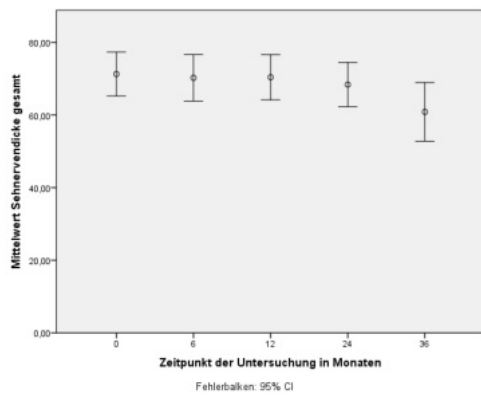
RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-Sektor T = temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-SektorN=nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV= totales Makulavolumen, GCIPL=Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, vPMB=PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels; HEP-MD: Mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie, Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle in der Perimetrie in dem Bereich, der dem temporalen/nasalen Sektor im pRNFL-Scan entspricht

Statistische Erläuterung : (siehe Tab.3)

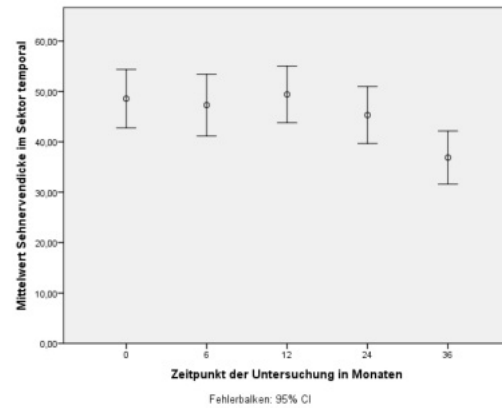
Tab.12: Mittelwerte der Untersuchungsergebnisse zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Durch Betrachtung der Messwerte (Tab.13) und Grafiken (Abb.20) lässt sich ein deutlicher Abfall bzw. Anstieg der gemessenen Werte von t2 Jahre (24M) zu t3 Jahre (36M) erkennen. In der Zeitspanne t0 bis t1 Jahr verhielten sich die Parameter annähernd stabil. Vergleicht man die Ausgangswerte (t0) mit den Werten nach 2 Jahren, konnte eine minimale Verschlechterung in allen Untersuchungen verzeichnet werden. Ab dem 2 Jahres Recall nahmen die strukturellen und funktionellen Einbußen jedoch deutlich zu.

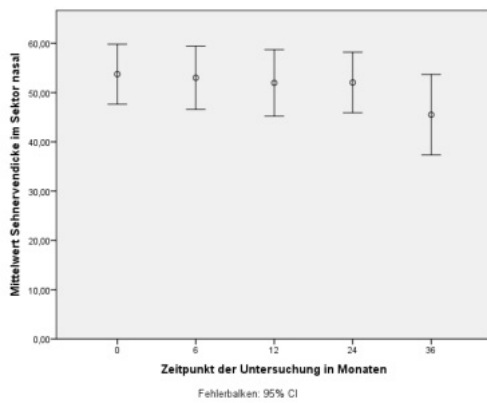
Strukturelle Veränderungen über die Zeit:



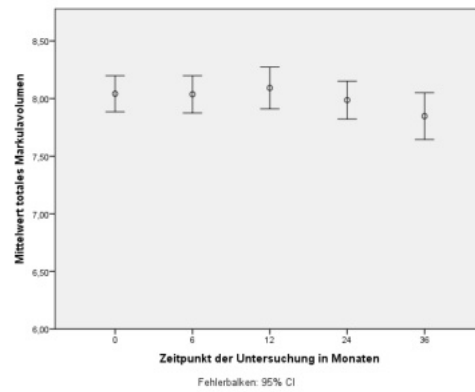
a) Nervenfaserschichtdicke im Verlauf (µm)



b) Nervenfaserschichtdicke temporaler Sektor im Verlauf (µm)



c) Nervenfaserschichtdicke nasaler Sektor im Verlauf (µm)

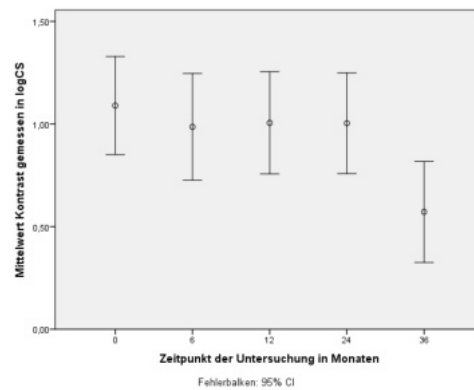
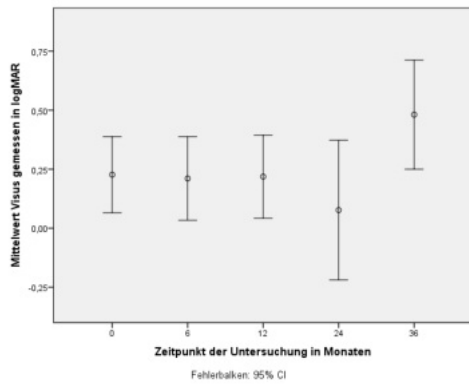


d) Totales Makulavolumen im Verlauf (mm³)



e) Ganglienzellschicht + innere plexiforme Schicht im Verlauf (µm)

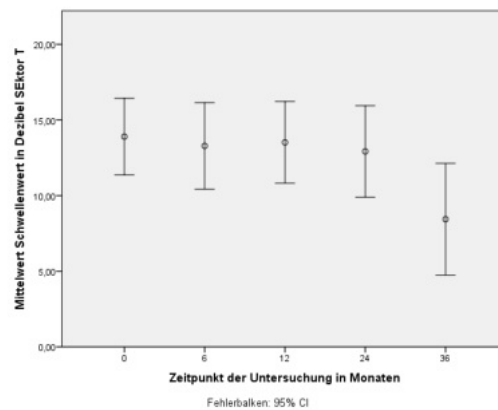
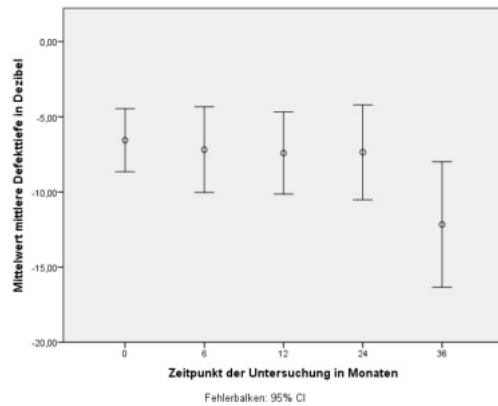
Funktionelle Veränderungen über die Zeit:



f) Visuswerte im Verlauf (log MAR)

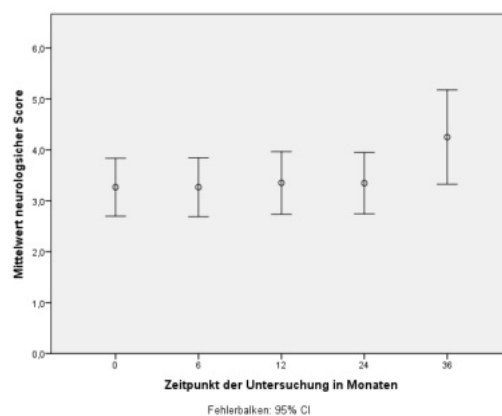
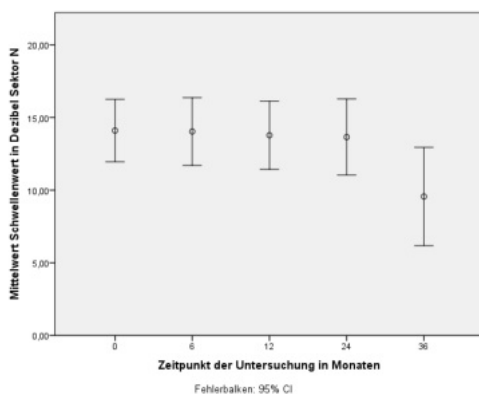
cave: Werte – Zunahme = Verschlechterung des Visus

g) Kontrastempfindlichkeit im Verlauf (logCS)



h) Mittlere Defekttiefe der Perimetrie im Verlauf (dB)

i) Empfindlichkeitsschwelle der Perimetrie im Bereich des temporalen Sektors des pRNFL im OCTs im Verlauf



j) Empfindlichkeitsschwelle der Perimetrie im Bereich des nasalen Sektors des pRNFL im OCTs im Verlauf

k) Veränderung des EDSS- Scores
Cave: Zunahme des Wertes = Verschlechterung des neurogenerativen Status

Grafische Erläuterung :

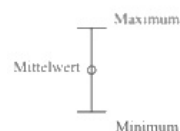


Abb.20: Grafische Darstellung der strukturellen und funktionellen Veränderungen über die Zeit

Da zu dem Zeitpunkt t3Jahre jedoch nur 16 Patienten untersucht wurden, ist dieses Ergebnis kritisch zu hinterfragen. Es könnte sein, dass insbesondere denjenigen Personen, welche zu t3 Jahre bei der Nachuntersuchung anwesend waren, vergleichsweise „kränker“ waren. Es galt deshalb zu überprüfen, ob der Ausfall der Patienten systematisch war.

Um dieser Annahme nach zu gehen, wurden die 30 Probanden nach ihrer Anwesenheit zu Zeitpunkt t3 Jahre unterteilt und ihre Ausgangswerte zu Zeitpunkt t0 näher betrachtet.

Überprüfung der 16 Probanden, die zu Zeitpunkt t3 Jahre untersucht wurden:

In der folgenden Tabelle sind die deskriptiven Statistiken der Variablen zu t0 für die folgenden zwei Patientengruppen angegeben:

- Patientengruppe 1: nicht anwesend zu t3 Jahre ($n=14$)
- Patientengruppe 2: anwesend zu t3 Jahre ($n=16$)

t = 0	nicht anwesend zu t 3 Jahre		anwesend zu t 3 Jahre		t-Test			Mann-Whitney-U-Test	
	M	SD	M	SD	t	p	d	z	p
strukturell									
pRNFL(μm)									
• RFNL ges.	77.29	14.01	66.06	16.50	1.99	.056	0.73	-2.19	.028
• Sektor T	57.64	12.73	40.63	13.42	3.55	.001	1.30	-2.99	.003
• Sektor N	58.93	15.79	49.19	15.80	1.69	.103	0.62	-1.77	.079
TMV(mm^3)	8.09	0.38	8.00	0.46	0.60	.554	0.22	-0.44	.674
GCIPL(μm)	62.45	9.45	51.85	12.41	2.60	.015	0.95	-2.49	.012
funktionell									
Visus (logMAR)	0.100	0.378	0.338	0.456	-1.54	.135	0.56	-2.39	.016
Kontrast (logCS)	1.436	0.619	0.788	0.501	3.17	.004	1.16	-3.30	.001
HEP (dB)									
• HEP-MD	-3.81	3.65	-8.97	6.04	2.87	.008	1.05	-2.25	.025
• Sektor T	16.57	5.33	11.56	7.22	2.13	.042	0.78	-2.15	.031
• Sektor N	16.71	3.38	11.81	6.52	2.63	.015	0.96	-1.99	.047
EDSS- Score	2.79	0.98	3.69	1.81	-1.73	.097	0.63	-1.18	.246

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-Sektor T = temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-SektorN = nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV=totales Makulavolumen, GCIPL=Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, HEP-MD: Mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie, Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle in der Perimetrie in dem Bereich, der dem temporalen/ nasalen Sektor im pRNFL-Scan entspricht

Erläuterung der Statistiken:

M: Mittelwert ,SD Standardabweichung

t- Test:

t-Wert: beobachteter Wert, für die Differenz zwischen der beobachteten Stichprobenstatistik und deren hypothetischem Parameter der Grundgesamtheit in Einheiten des Standardfehlers gemessen wird

p (t-Test): p-Wert dient der Ermittlung, ob die Differenz aus den Mittelwerten der Grundgesamtheiten statistisch signifikant ist

p-Wert < .05 = signifikant

d: Effektstärkemaß Cohen's für den Vergleich von zwei Mittelwerten. $d > 0,5$ entspricht einem großen Effekt

Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test: (nichtparametrische Äquivalent des t-Test)

z: Maß für den durchschnittlichen Rangs der Subgruppen gegenüber dem durchschnittlichen Rang aller Beobachtungen. Ein hoher Absolutwert bedeutet eine weitere Entfernung des durchschnittlichen Ranges der Subgruppe vom Gesamtdurchschnitt der Ränge

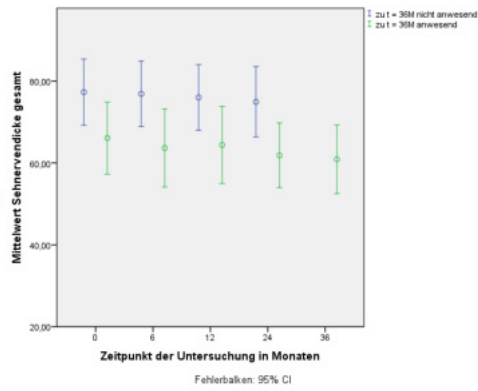
p (Wilcoxon-Mann-Whitney- U): p-Wert, den der nichtparametrische Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test liefert. p-Wert zur Ermittlung der Signifikanz der Differenz zwischen den Mittelwerten der Grundgesamtheiten; p-Wert < .05 = signifikant

Tab.13: Werte zum Zeitpunkt t0 der 2 Patientengruppen (anwesend bei t3 Jahre) getrennt voneinander betrachtet

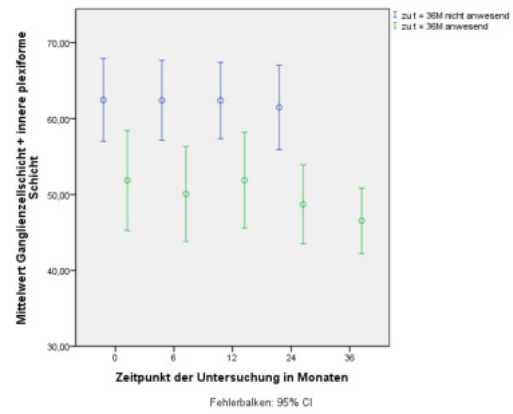
Im Rahmen von t-Tests ergaben sich starke Hinweise darauf, dass der Ausfall der Patienten systematisch sein könne. Patienten, die zu t3 Jahre zu den Untersuchungen erschienen sind, wiesen für fast alle strukturellen und funktionellen Parameter bereits in den Ausgangswerten zu t0 signifikant ($p < .05$) bzw. tendenziell ($p < .10$) schlechtere Ergebnisse auf, als Patienten, die zu t = 3 Jahre fehlten. Die Effekte waren dabei von mittlerer bis große Stärke.

Der Mann-Whitney-U-Tests wurde zur Absicherung der Ergebnisse durchgeführt, da Abweichungen von der Normalverteilung erkennbar waren. Diese bestätigen die Resultate der parametrischen Analysen.

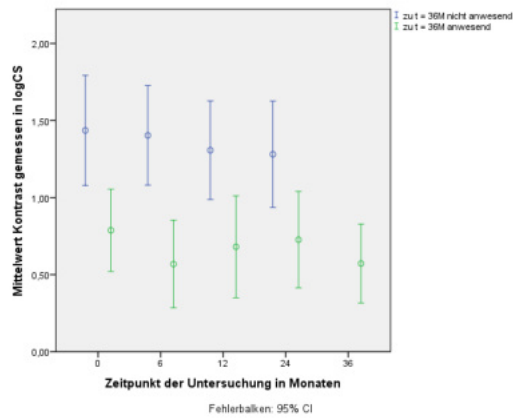
Betrachtet man den Verlauf der Messwerte für die beiden Patientengruppen getrennt, wird deutlich, dass die starke Veränderung von t2 Jahre zu t3 Jahre in den Grafiken der Abb. 20, auf den systematischen Ausfall von Patienten zurückzuführen war. Die Entwicklung der Werte zeigt sich im Gegensatz zum Verlauf in der gesamten Stichprobe in beiden Gruppen als annähernd linear (siehe Abb.21).



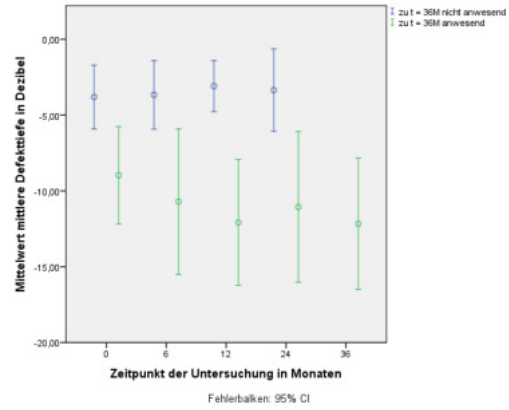
a) Mittelwert der Sehnervendicke zu den Untersuchungszeitpunkten



b) Mittelwert der Ganglienzellschicht und inneren, plexiformen Schicht zu den Untersuchungszeitpunkten



c) Mittelwert des Kontrastsehens zu den Untersuchungszeitpunkten



d) Mittelwert der mittleren Defekttiefe der Perimetrie zu den Untersuchungszeitpunkten

Abb.21: Veränderung über die Zeit der 2 Patientengruppen (anwesend bei t3 Jahre) getrennt voneinander betrachtet

Vergleich der Mittelwerte des Zeitpunktes t0 und nach 2 Jahren

26 Probanden waren zum Zeitpunkt t2 Jahre anwesend. Die Mittelwerte dieser Probanden wurden zum Zeitpunkt t0 und t2 Jahre miteinander verglichen.

n = 26		t 0		t 2 Jahre		Differenz		Signifikanz (p)
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
strukturell								
pRNFL(µm)								
• RNFL ges.		71.5	14.9	68.4	15.1	3.1	7.1	0.03
• Sektor PMB		35.4	11.4	34.8	11.5	0.5	2.4	0.34
• Sektor N		54.7	15.0	52.0	15.3	2.7	5.0	0.01
• Sektor T		48.0	15.2	45.3	14.0	2.7	4.6	0.00
TMV (mm ³)		8.0	0.4	8.0	0.3	0.04	0.2	0.23
GCIPL(µm)		56.7	11.6	55.0	10.9	1.6	4.3	0.07
vPMB (µm)		290.8	18.3	289.9	17.1	0.9	2.1	0.34
funktionell								
Visus (logMAR)		0.2	0.5	0.1	0.7	0.8	0.5	0.07
Kontrast (logCS)		1.1	0.6	0.9	0.6	0.1	0.2	0.04
HEP-MD (dB)		-6.4	5.8	-7.3	7.2	0.5	2.5	0.16
EDSS- Score		3.4	1.6	3.9	1.7	-0.5	0.8	0.02

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-Sektor T=temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-Sektor N=nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV=totales Makulavolumen, GCIPL= Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, HEP-MD: Mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie,

Erläuterung der Statistiken: (siehe Tab.3)

Tab. 14: Vergleich der Mittelwerte der 26 Probanden, die zu t0 und t2 Jahre anwesend waren

Die RNFL ergab über die 2 Jahre eine signifikante Abnahme um 3.1µm. (p-RNFL.ges. = 0.03) Auch bei der Einzelbetrachtung der Sektoren konnte nasal und temporal ein signifikanter Verlust um 2.7 µm nachgewiesen werden. (p-Sektor N= 0.01; p-Sektor T = 0.00) Analog dazu fiel auch der Verlust der GCIPL um 1.6 µm auf.

Das Visus- und Kontrastsehen verschlechterte sich ebenfalls. Dabei kann die Verschlechterung des Kontrast-Sehens als signifikant eingestuft werden. (p-Visus = 0.07; p-Kontrast = 0.04)

5.5.2 Analyse der Steigungen für alle 30 Probanden

Ausfälle einzelner Probanden zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten, führten bei Betrachtung der Veränderungen über die Zeit zu Ungenauigkeiten der statistischen Berechnungen. Aus diesem Grunde wurde für die longitudinale Analyse über 3 Jahre, die Steigungen m ermittelt. Für jeden Probanden und jeden Parameter wurden alle Messdaten zum jeweiligen Zeitpunkt in einem Koordinatensystem aufgetragen. Durch das Feld von Datenpunkten, wurde mittels linearer Regressionsanalyse, eine Gerade gelegt, die den steigenden oder fallenden Trend der Werte anzeigte. Dabei wurde die Gerade so gesetzt, dass diese allen Koordinatenpunkten möglichst nahekam. Für diese Regressionsgerade konnte eine Steigung m ermittelt werden, die für Berechnungen diente.

Regressionsgerade über alle ermittelten Messergebnisse der RNF-SD zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

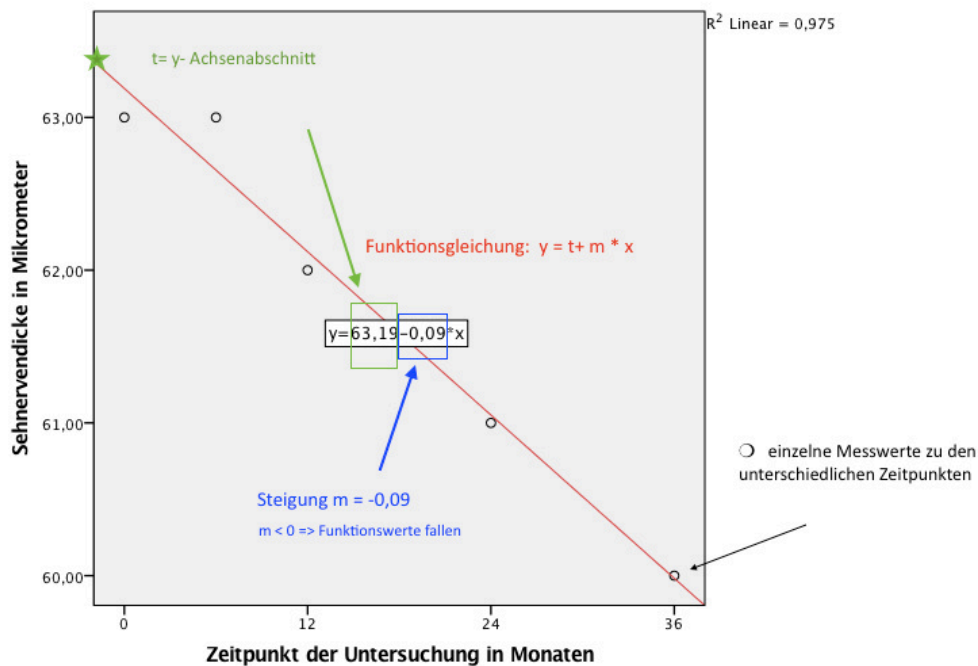


Abb.22: Regressionsgerade über alle ermittelten Messergebnisse der Sehnervendicke mit Steigung (m) eines Beispielpatienten

So wurden beispielsweise bei dem Patienten A die Messwerte der Sehnervendicke zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 24 und 36 Monaten in einem Koordinatensystem eingezeichnet. Mit Hilfe der Regressionsgeraden durch die Messpunkte konnte mit der Funktionsgleichung $y = mx + t$ die

Steigung m der Geraden ermittelt werden. In dem vorliegenden Beispiel betrug die Steigung der Geraden über den Verlauf der Sehnervendicke $-0,09$ ($\mu\text{m}/\text{Monate}$) (Abb.22).

	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>95%-KI</i>	<i>Mdn</i>	<i>p</i> <i>(t-Test)</i>	<i>d</i>	<i>p</i> <i>(Wilcoxon-Test)</i>
strukturell							
pRNFL(μm)							
• RFNL ges.	-0.162	0.288	[-0.270; -0.055]	-0.047	.004*	0.56	< .001
• Sektor T	-0.075	0.176	[-0.141; -0.009]	-0.007	.027*	0.43	.028
• Sektor N	-0.098	0.169	[-0.161; -0.035]	-0.044	.003*	0.58	.001
TMV(mm^3)	-0.012	0.059	[-0.034; 0.010]	-0.001	.282	0.20	.122
GCIPL(μm)	-0.072	0.154	[-0.129; -0.014]	-0.024	.016*	0.47	.008
vPMB(μm)	-0.392	0.248	[-0.7100; 0.075]	-0.02	.281	0.20	.112
funktionell							
Visus (logMAR)	0.003	0.021	[-0.011; 0.005]	0.0004	.425	0.15	.455
Kontrast (logCS)	-0.016	0.038	[-0.031; -0.002]	-0.002	.027*	0.43	.002
HEP (dB)							
• HEP-MD	-0.043	0.166	[-0.105; 0.018]	-0.005	.162	0.26	.206
• Empfindlichkeit Sektor T	-0.063	0.217	[-0.143; 0.018]	-0.006	.124	0.29	.255
• Empfindlichkeit Sektor N	-0.035	0.169	[-0.098; .0028]	0.000	.269	0.21	.592
EDSS	0.015	0.035	[0.002; 0.028]	0.000	.029*	0.42	.015

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-Sektor T= temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-Sektor N=nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV= totales Makulavolumen, GCIPL = Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, vPMB = PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels; HEP-MD: Mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie, Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle in der Perimetrie in dem Bereich, der dem temporalen/ nasalen Sektor im pRNFL-Scan entspricht Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle in der Perimetrie in dem Bereich, der dem temporalen/ nasalen Sektor im pRNFL-Scan entspricht, (*) $p < .05$

Erläuterung der Statistiken(siehe Tab.3)

Tab. 15: Analyse der Steigung aller Probanden im Verlauf der Untersuchungsdauer

Bis auf das TMV und vPMB konnten strukturell signifikante Veränderungen der Messwerte festgestellt werden. Im Mittel trat eine signifikante Verschlechterung der Werte ein. Die Effektstärke lag in einem schwachen bis mittleren Bereich und reichte von 0.43 bis 0.56.

Bei den funktionellen Testverfahren war eine signifikant negative Veränderung lediglich für die Kontrast-Werte nachweisbar ($p = .027$, $d = 0.43$). Im Mittel trat hier eine signifikante Verschlechterung der Werte ein. Die Stärke des Effekts galt als eher schwach zu beurteilen. Für alle anderen Kennwerte konnte keine relevante Veränderung über die Zeit festgestellt werden.

Der neurologische Score nahm im Mittel signifikant zu ($p = .029$, $d = 0.42$). Dies bedeutete, dass im Mittelwert eine signifikante Verschlechterung des EDSS Score auftrat. Dieser Effekt war von geringer Stärke.

5.5.3 Korrelation der strukturellen Veränderungen mit funktionellen Veränderungen

Zur Überprüfung dieses Zusammenhanges wurden die Steigungskoeffizienten der strukturellen Parameter (RNFL, GCIPL, vPMB, TMV), mit denen des funktionellen Sehens (Visus, Kontrast, HEP) korreliert. Zudem war der Pearson-Korrelationskoeffizient r berechnet worden. Zur Absicherung der Ergebnisse wurde ferner der Korrelationskoeffizient nach Spearman angegeben.

Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient r) der Steigungen ($n = 30$):

<i>funktionell</i> <i>strukturell</i>	Visus (logMAR)	Kontrast (logCS)	HEP-MD (dB)	HEP Sektor T (dB)	HEP Sektor N (dB)
RFNL ges. (μm)	.14	-.04	.43 *	.44 *	.35
RFNL Sektor T (μm)	.09	.10	.27	.32	.25
RFNL Sektor N (μm)	.02	.07	.17	.19	.10
TMV (mm^3)	-.05	-.09	.29	.30	.22
GCIPL (μm)	-.20	.24	.68 **	.68 **	.64 **
vPMB (μm)	.11	-.11	.33	.30	.28

(*) $p < .05$, (**) $p < .001$

Korrelation (Spearman-Korrelationskoeffizient) der Steigungen ($n = 30$):

<i>funktionell</i> <i>strukturell</i>	Visus (logMAR)	Kontrast (logCS)	HEP-MD (dB)	HEP Sektor T (dB)	HEP Sektor N (dB)
RFNL ges. (μm)	-.08	.16	.30	.47	.19
RFNL Sektor T (μm)	-.01	.41 *	.06	.24	.14
RFNL Sektor N (μm)	-.07	.15	.08	.14	-.15
TMV (mm^3)	.01	-.10	.18	.23	.03
GCIPL (μm)	-.36 *	.12	.53	.42 *	.40 *
vPMB (μm)	.09	-.07	.18	.23	.13

(*) $p < .05$

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-Sektor T= temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-Sektor N=nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV=totales Makulavolumen, GCIPL = Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, vPMB = PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels

Statistische Erläuterung :

Korrelationen nach Pearson oder Spearman (nichtparametrische Äquivalent der Pearson Korrelation)

Für die Interpretation des gefundenen Zusammenhangs wurde die Einteilung nach Cohen (1992) verwendet:

- **schwacher** Effekt: $r = .10$
- **mittlerer** Effekt: $r = .30$
- **starker** Effekt: $r = .50$

Tab. 16: Korrelation der Struktur- und Funktionsverluste im Untersuchungszeitraum

Die deutlichsten (positiven) Korrelationen ergaben sich für GCIPL (Abb.23). Strukturelle Veränderungen, die sich in diesem Messwert zeigten, gingen mit funktionellen Veränderungen der HEP-Werte einher. Je größer die Veränderung der GCIPL-Werte ausfiel, desto größer war die Veränderung der Perimetrie-Werte (HEP-MD und die Empfindlichkeit Sektor T und Sektor N. Die Stärke des Effekts konnte dabei als groß beurteilt werden.

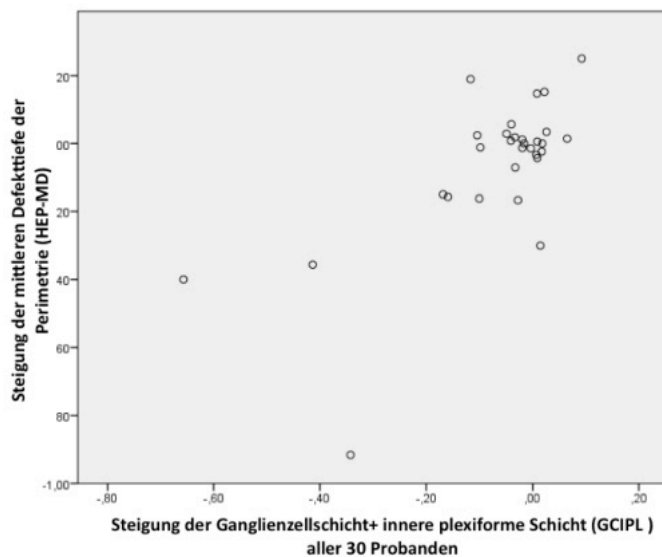


Abb.23: Korrelation der Steigung der Ganglienzellschicht + inneren plexiformen Schicht ($\mu\text{m}/\text{Monate}$) mit der Steigung der mittleren Defekttiefe der Perimetrie (dB/Monate)

Eine weitere relevante Korrelation fanden wir zwischen den Steigungskoeffizienten der RFNL und den Steigungskoeffizienten der mittleren Defekttiefe der Perimetrie und der Empfindlichkeitswerte des Sektor T.

5.5.4 Korrelation der strukturellen Veränderungen der einzelnen Sektoren des pRNFL mit Empfindlichkeitsverlusten des entsprechenden Bereichs im Gesichtsfeld

Wie bereits unter Methodik beschrieben, konnten Gesichtsfeld-Bereiche den einzelnen Sektoren des pRNFL zugeordnet werden. Somit war ein direkter Vergleich der Veränderungen im OCT mit den Funktionsverlusten der Perimetrie möglich.

Für die Beantwortung der Frage des Zusammenhanges, wurden die Messwerte des temporalen und nasalen Sektors des pRNFL mit den Empfindlichkeitswerten der Perimetrie korreliert.

Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient r)					
r (Pearson)	n	RFNL Sektor T mit HEP Sektor T		RFNL Sektor N mit HEP Sektor N	
t = 0	30	.71	***	.71	***
t = 6M	28	.68	***	.68	**
t = 12M	27	.62	**	.62	**
t = 24M	26	.65	***	.65	***
t = 36M	16	.60	*	.60	*
Korrelation (Spearman-Korrelationskoeffizient)					
r (Spearman)	n	RFNL Sektor T mit HEP Sektor T		RFNL Sektor N mit HEP Sektor N	
t = 0	30	.58		.67	**
t = 6M	28	.65	**	.49	
t = 12M	27	.64	**	.52	
t = 24M	26	.62		.59	
t = 36M	16	.21		.64	
(*) $p < .05$					
(**) $p < .001$					

RFNL-Sektor T=temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RFNL-Sektor N=nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, HEP-Sektor T= Bereich in der HEP Perimetrie, der dem temporalen Sektor des OCT zugeordnet ist
HEP-Sektor N= Bereich in der HEP Perimetrie, der dem nasalen Sektor des OCT zugeordnet ist

Statistische Erläuterung : (siehe Tab.17)

Tab. 17 : Korrelation des temporalen und nasalen Sektors des pRNFL mit dem zugeordneten Bereich der Perimetrie

Die Sektoren waren zu allen Zeitpunkten hoch miteinander korreliert, wenn man die Pearson-Korrelationen betrachtet. Mittels der Korrelationskoeffizienten nach Spearman konnten bis auf ein Resultat (t3 Jahre, Korrelation RFNL Sektor T mit HEP Sektor T) diese Ergebnisse als zuverlässig erachtet werden. Dies bedeutet, dass Verluste der Nervenfaserschichtdicke in den einzelnen Sektoren, mit einem Sehverlust des zugehörigen Areals einhergingen.

5.5.5 Vorhersagewert des funktionellen Sehens durch RNFL und TMV

Es galt ebenso als interessant, ob die Nervenfaserschichtdicke (pRNFL ges.) und das Volumen der Makula (TMV) mit den Messwerten des Visus- und Kontrastsehens und der Perimetrie korrelieren.

		<i>r</i> (Pearson)		<i>r</i> (Spearman)	
		<i>n</i>	RNFL ges.	TMV	TMV
Visus					
•	t = 0	30	-.72 **	-.70 **	-.67 **
•	t = 6M	28	-.64 **	-.59	-.52
•	t = 12M	27	-.62	-.56	-.47 *
•	t = 24M	26	-.72 **	-.70 **	-.54
•	t = 36M	16	-.28	-.64 *	-.54 *
Kontrast					
•	t = 0	30	.87 **	.66 **	.75 **
•	t = 6M	28	.78 **	.57	.70 **
•	t = 12M	27	.76 **	.52	.66 **
•	t = 24M	26	.85 **	.71 **	.80 **
•	t = 36M	16	.33	.56 *	.57 *
HEP-MD					
•	t = 0	30	.71 **	.53	.60 **
•	t = 6M	28	.72 **	.53	.60
•	t = 12M	27	.65 **	.33	.56
•	t = 24M	26	.77 **	.48 *	.68 **
•	t = 36M	16	.49	.46	.57 *

(*) $p < .05$, (**) $p < .001$

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, TMV = totales Makulavolumen, HEP-MD= mittlere Defekttiefe der Perimetrie

Statistische Erläuterung (Tab.17)

Tab.18: Korrelation der Nervenfaserschichtdicke und des totalen Makulavolumens mit den Messwerten des Visus- und Kontrastsehens und der Perimetrie

Die Messwerte des funktionellen Sehens (Visus, Kontrast und HEP) korrelierten mit den Kennwerten des strukturellen Sehens (RNFL, TMV) mit Ausnahme von t3Jahre zu allen Zeitpunkten stark. Für die RNFL war der Zusammenhang mit den Messwerten des funktionellen Sehens stärker als für TMV. Es errechneten sich in allen Fällen höhere Korrelationen.

5.5.6 Kompensation der strukturellen Veränderungen

Es wurde eine Kategorisierung der Werte gemäß untenstehender Tabelle vorgenommen. Da nur wenige Patienten einen starken oder einen sehr starken Verlust der Messwerte RNFL, Visus und

Kontrast aufwiesen, wurden im zweiten Schritt die Kategorien „starker Verlust“ und „sehr starker Verlust“ zu einer einzigen Kategorie zusammengefasst.

Anhand dieser Kategorisierung wurden die Patienten für jeden Zeitpunkt in drei Gruppen eingeteilt, die auf dem Verhältnis von struktureller und funktioneller Beeinträchtigung basierten:

- Funktioneller Verlust > struktureller Verlust
- Funktioneller Verlust = struktureller Verlust
- Funktioneller Verlust < struktureller Verlust

	guter Bereich	mittlerer Verlust	starker Verlust	Sehr starker Verlust
RNFL ges.(μm)	107 – 78	77 - 58	57 – 47	< 47
Visus (logMAR)	-2.0 - 0.1	0.2 – 0.5	0.6 – 0.9	> 0.9
Kontrast (logCS)	1.95 – 1.35	1.20 – 0.75	0.60 – 0.30	0.15 – 0.00

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke des pRNFL-Kreisscans

a) Kategorisierung der Werte der gesamten Nervenfaserschichtdicke, des Visus und Kontrastes

	Funktioneller Verlust > struktureller Verlust		Funktioneller Verlust = struktureller Verlust		Funktioneller Verlust < struktureller Verlust	
	n	%	n	%	n	%
<i>Vergleich RNFL und Kontrast</i>						
• t = 0 (n = 30)	4	13.3	23	76.7	3	10.0
• t = 6M (n = 28)	4	14.8	21	77.8	2	7.4
• t = 12M (n = 27)	2	7.4	20	74.1	5	18.5
• t = 24M (n = 26)	2	7.7	19	73.1	5	19.2
• t = 36M (n = 16)	3	18.8	12	75.0	1	6.3
<i>Vergleich RNFL und Visus</i>						
• t = 0 (n = 30)	3	10.0	16	53.3	11	36.7
• t = 6M (n = 28)	3	10.7	14	50.0	11	39.3
• t = 12M (n = 27)	3	11.1	11	40.7	13	48.1
• t = 24M (n = 26)	2	7.7	13	50.0	11	42.3
• t = 36M (n = 16)	3	18.8	7	43.8	6	37.5

b) Verhältnis von struktureller und funktioneller Beeinträchtigung

Tab.19: Kompensation der strukturellen Veränderungen

RNFL und Kontrast: Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (mindestens 70%) spiegelte sich der strukturelle Verlust in einer funktionellen Beeinträchtigung gleicher Stärke

Man konnte dadurch annehmen, dass die Kontrastempfindlichkeit entweder sensitiver als die Visusmessung war oder aber Einbußen des Kontrastsehens erst bei größeren RNF-SD Verlusten auftraten.

5.5.7.1 Subgruppenunterteilung nach der Anzahl von NNO betroffenen Augen

[illegible]

• HEP- MD	0.043 ^a	0.112	-0.143 ^b	0.207	-0.024 ^{a,b}	0.119	.038 *	.22	.061
• Empfindlichkeit Sektor T	0.024	0.125	-0.193	0.286	-0.015	0.154	.055	.19	.056
• Empfindlichkeit Sektor N	0.043	0.108	-0.125	0.238	-0.016	0.092	.082	.17	.098
EDSS	0.005	0.009	0.189	0.515	0.019	0.031	.337 ¹	.03	.607

¹Test von Welch bei Varianzheterogenität

²Nachgeschaltete Tests: nicht-parametrische Tests

* p<0,05 = signifikanter Unterschied

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-Sektor T= temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-Sektor N= nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV = totales Makulavolumen, GCIPL = Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, vPMB = PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels; HEP-MD: Mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie, Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle in der Perimetrie in dem Bereich, der dem temporalen/ nasalen Sektor im pRNFL-Scan entspricht Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle in der Perimetrie in dem Bereich, der dem temporalen/ nasalen Sektor im pRNFL-Scan entspricht

Statistische Erläuterung : (Tab.3)

Tab.20: Analyse der Steigung : Subgruppenunterteilung nach der Anzahl von NNO betroffenen Augen

Es ließen sich in fast allen Parametern im Verlauf des Untersuchungszeitraumes keine Unterschiede feststellen. In allen 3 Subgruppen ließen die negativen Steigungswerte auf eine abfallende Tendenz der strukturellen Messergebnisse schließen. In den funktionellen Tests fiel ein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen bei den Ergebnissen der Perimetrie auf (p= 0,04). Dabei zeigten die Probanden, welche auf einem Auge eine NNO durchlebt hatten, eine massive Verschlechterung über die Zeit verglichen mit den Probanden mit binokularer NNO. Die Subgruppe ohne NNO wurde dagegen in den Messwerten besser, was auf einen Effekt der Übung zurück zu führen sein konnte.

(Überprüfung auf Normalverteilungen, Varianzheterogenität und Begutachtung von eventuell vorliegenden Ausreißern siehe Anhang 5)

5.5.7.2 Subgruppenunterteilung nach der Art der Erkrankung, MS ohne und mit Sehnervenbeteiligung sowie NMO

Parametrische Tests (ANOVA) erschienen, aufgrund deutlicher Verstöße gegen die Normalverteilungsannahme und Hinweise auf Varianzheterogenität, problematisch. Zudem nahmen einige Cook-Distanzen in einigen Fällen Werte > 1 an, sodass die Resultate des nichtparametrischen Kruskal-Wallis Tests als zuverlässiger erachtet wurden. Dieser wird als nichtparametrische Äquivalent der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA bezeichnet und findet Anwendung, sobald die Voraussetzungen für parametrische Verfahren nicht vorliegen (siehe Anhang 6).

Steigung m	MS-NNO (n = 16)		MS-N-NNO (n = 9)		NMO (n = 5)		ANOVA		Kruskal- Wallis
	M	SD	M	SD	M	SD	p	η^2	p
strukturell									
pRNFL									
• RFNL ges.	-0.143	0.234	-0.119	0.237	-0.304	0.501	.491	.05	.730
• Sektor T	-0.069	0.144	-0.043	0.088	-0.152	0.349	.721 ¹	.05	.957
• Sektor N	-0.090	0.141	-0.096	0.102	-0.129	0.331	.965 ¹	.01	.478
TMV	-0.002	0.004	-0.000	0.005	-0.064	0.064	.505 ¹	.16	.959
GCIPL	-0.060	0.109	-0.019	0.081	-0.207	0.289	.320 ¹	.17	.429
vPMB	- 0.062	0.187	- 0.019	0.293	-0.070	0.365	0.713	.02	.955
funktionell									
Visus	0.001	0.012	-0.017	0.028	0.010	0.018	.167 ¹	.22	.029*
Kontrast	-0.010	0.036	-0.027	0.047	-0.016	0.033	.589	.04	.188
HEP									
• HEP-MD	-0.026 ^{a,b}	0.098	0.043 ^a	0.112	-0.256 ^b	0.252	.083 ¹	.37	.028*
• Empfindlichkeit	-0.038	0.140	0.024	0.125	-0.296	0.385	.213 ¹	.26	.136
Sektor T									
• Empfindlichkeit	-0.022	0.088	0.043	0.108	-0.216	0.314	.176 ¹	.27	.059
Sektor N									
EDSS	0.023	0.045	0.005	0.009	0.006	0.021	.379 ¹	.06	.587

¹Test von Welch bei Varianzheterogenität

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-Sektor T=temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-Sektor N=nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV=totales Makulavolumen, GCIPL=Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, vPMB=PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels; HEP-MD: Mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie, Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle in der Perimetrie in dem Bereich, der dem temporalen/ nasalen Sektor im pRNFL-Scan entspricht Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle in der Perimetrie in dem Bereich, der dem temporalen/ nasalen Sektor im pRNFL-Scan entspricht

Statistische Erläuterung : (Tab.3)

Tab.21: Analyse der Steigung : Subgruppenunterteilung nach der Art der Erkrankung, MS ohne und mit Sehnervenerbeteiligung sowie NMO

Wie in Tabelle 22 ersichtlich, wiesen die Subgruppen kaum signifikant unterschiedliche Steigungen der Regressionsgeraden auf. Verallgemeinernd konnte aber für alle Parameter festgehalten werden, dass die NMO Probanden die größten negativen Steigungen aufwiesen. Die abfallende Tendenz der Messwerte im Verlauf war somit für diese Subgruppe am größten.

Nachgeschaltete paarweise Vergleiche belegten bei Betrachtung der Steigungen des Visus signifikante Unterschiede (Kruskal- Wallis p=0.029).

NMO-Patienten erreichten die höchsten Werte und MS-N-NNO-Patienten die niedrigsten. Eine steigende Tendenz bedeutet bei Betrachtung des Visus in log MAR eine Verschlechterung. Somit wiesen NMO Patienten auch in der Visus- Untersuchung den stärksten und MS-N-NNO Patienten den niedrigsten Verlust auf.

Bei Betrachtung der Perimetrie zeigte die Tabelle ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen der MS-N-NNO-Patientengruppe und der NMO-Gruppe (Kruskal-Wallis p=.028).

NMO Patienten wurden auch im HEP deutlich schlechter, während bei MS-N-NNO Probanden sogar eine leichte Verbesserung über die Zeit zu verzeichnen war. Dies konnte auf einen möglichen Übungseffekt nach häufiger Testwiederholung zurückzuführen sein.

5.5.8 Subgruppenunterteilung nach der Erkrankungsdauer

Im Folgenden sollte geklärt werden, ob in den ersten Jahren nach Erstmanifestation der MS oder NMO mit deutlich mehr Einbußen zu rechnen war, als im weiteren Verlauf der Erkrankung. Dafür wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt:

- Erstmanifestation innerhalb der letzten 10 Jahre
- Erstmanifestation über 10 Jahre

Steigung m	Erstmanifestation innerhalb der letzten 10 Jahre		Erstmanifestation über 10 Jahre her		t-Test			Mann-Whitney-U-Test	
	(n = 12)		(n = 18)						
	M	SD	M	SD	t	p	d	z	p
strukturell									
pRNFL :									
• RFNL ges.	-0.393	0.39	-0.046	0.07	-2.53	.03*	0.58	-2.54	.011
• Sektor T	-0.123	0.24	-0.043	0.10	-1.06	.01*	0.28	-0.29	.762
• Sektor N	-0.183	0.23	-0.041	0.06	-2.04	.06	0.67	-1.60	.102
TMV	-0.030	0.09	0	0	-1.52	.15	0.36	-3.38	.001
GCIPL	-0.129	0.26	-0.033	0.09	-1.73	.09	0.40	-1.48	.138
vPMB	-0.175	0.20	0.051	0.20	-2.70	.01*	0.51	-2.49	.012
funktionell									
Visus	-0.003	0.27	-0.002	0.02	-0.11	.91	0.02	-0.25	.797
Kontrast	-0.01	0.04	-0.02	0.34	0.31	.75	0.05	-1.21	.223
HEP:									
• HEP-MD	-0.055	0.32	-0.035	0.18	-0.31	.75	0.05	-0.33	.735
• Empfindlichkeit Sektor T	-0.061	0.17	-0.063	0.24	0.01	.98	0.01	-0.33	.735
• Empfindlichkeit Sektor N	-0.036	0.12	-0.033	0.19	-0.04	.96	0.01	-1.91	.849
EDSS	0.021	0.02	0.010	0.02	-0.87	.402	0.44	-0.31	.767

RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-Sektor T= temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL-Sektor N = nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV=totales Makulavolumen, GCIPL = Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, vPMB=PMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels; HEP-MD: Mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie, Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle in der Perimetrie in dem Bereich, der dem temporalen/ nasalen Sektor im pRNFL-Scan entspricht Empfindlichkeit Sektor T/N = Empfindlichkeitsschwelle in der Perimetrie in dem Bereich, der dem temporalen/ nasalen Sektor im pRNFL-Scan entspricht

Statistische Erläuterung : (Tab.3)

Tab.22: Analyse der Steigung von Erkrankungsdauer abhängig

Die strukturellen Parameter zeigten mindestens tendenziell Unterschiede. Die Steigung m für alle Messwerte fiel für die Gruppe 1 negativer aus. Die Ergebnisse zeigten somit bei den Probanden, deren Erstmanifestation maximal 10 Jahre her war, stärkere Verluste über den Untersuchungszeitraum. Dabei ließen sich die Unterschiede im RNFL-Kreisscan im Gesamtwert und im temporalen Sektor als signifikant bewerten. ($p_{\text{RNFL ges.}}=.03$; $p_{\text{RNFL Sektor T}}=.01$) In den funktionellen Werten war kein eindeutiges Muster zu verzeichnen.

(Überprüfung auf Normalverteilungen, Varianzheterogenität und Begutachtung von eventuell vorliegenden Ausreißern siehe Anhang 7)

5.5.9 Vergleich des NNO betroffenen Auges mit dem gesunden Partnerauge hinsichtlich der Veränderung über die Zeit

Interessant war die nähere Betrachtung der Probanden, welche nur an einem Auge eine NNO durchlebt hatten. Es galt zu untersuchen, ob sich die beiden Augen im Verlauf der Untersuchung ähnlich verhielten.

Steigungs- koeffizienten	Studienauge mit NNO		Partnerauge ohne NNO		t-Test
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>p</i>
strukturell					
pRNFL					
• RFNL ges.	-0.223	0.273	-0.028	0.067	.061
• Sektor T	-0.097	0.172	-0.083	0.127	.849
• Sektor N	-0.111	0.171	0.019	0.282	.266
TMV	-0.002	0.005	-0.001	0.003	.390
GCIPL	-0.118	0.152	-0.034	0.074	.215
funktionell					
Visus	0.002	0.020	-0.034	0.074	.689
Kontrast	-0.022	0.049	-0.013	0.110	.778
HEP- MD	-0.124	0.210	0.013	0.052	.111

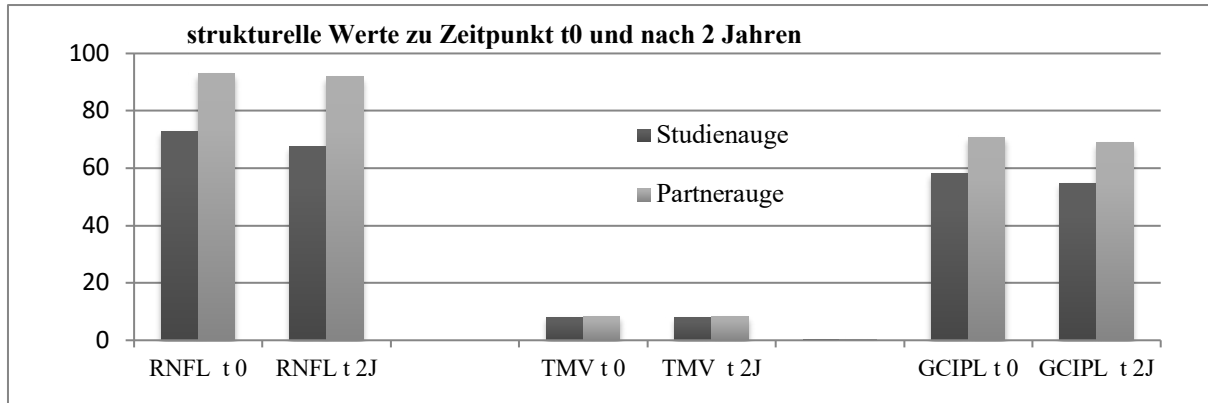
RNFL ges.= gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL-Sektor T= temporaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, RNFL -Sektor N=nasaler Sektor der retinalen Nervenfaserschicht, TMV=totales Makulavolumen, GCIPL= Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht, HEP-MD: Mittlere Defekttiefe der Heidelberg Engineering Perimetrie

Statistische Erläuterung : (Tab.3)

Tab.23: Vergleich des NNO betroffenen Auges mit dem gesunden Partnerauge hinsichtlich der Veränderung über die Zeit

Die Steigungswerte fielen für das von einer NNO betroffene Auge tendenziell negativer aus als für das gesunde Partnerauge. Es war für alle Parameter anzunehmen, dass sich über die Zeit das NNO betroffene Auge mehr verschlechterte als das Partnerauge.

Im Mittelwert nahm die RNFL am NNO-Auge nach 2 Jahren um 5,2 μm und am Partnerauge um 1,2 (μm) ab. Die Abnahme des TMV unterschied sich nur minimal. Auch in der GCIPL war nach 2 Jahren ein deutlich höherer Verlust bei dem NNO Auge als am gesunden Auge zu verzeichnen (GCIPL-Abnahme: NN0-Auge=3,2(μm); N-NNO-Auge = 1,9(μm)) (Abb.24).



	Studienauge	Partnerauge
RNFL (μm)		
• Zeitpunkt t0	72,8 (16,0)	93 (7,8)
• Zeitpunkt 2 Jahre	67,6 (13,9)	91,8 (7,9)
Differenz	5,2	1,2
TMV (mm^3)		
• Zeitpunkt t0	8,19 (0,4)	8,57 (0,3)
• Zeitpunkt 2 Jahre	8,11 (0,4)	8,53 (0,3)
Differenz	0,08	0,04
GCIPL (μm)		
• Zeitpunkt t0	58,1 (10,3)	70,8 (6,4)
• Zeitpunkt 2 Jahre	54,9 (8,5)	68,9 (6,3)
Differenz	3,2	1,9

Abb. 24: Vergleich des von einer NNO betroffenen Auges mit dem gesunden Partnerauge nach 2 Jahren

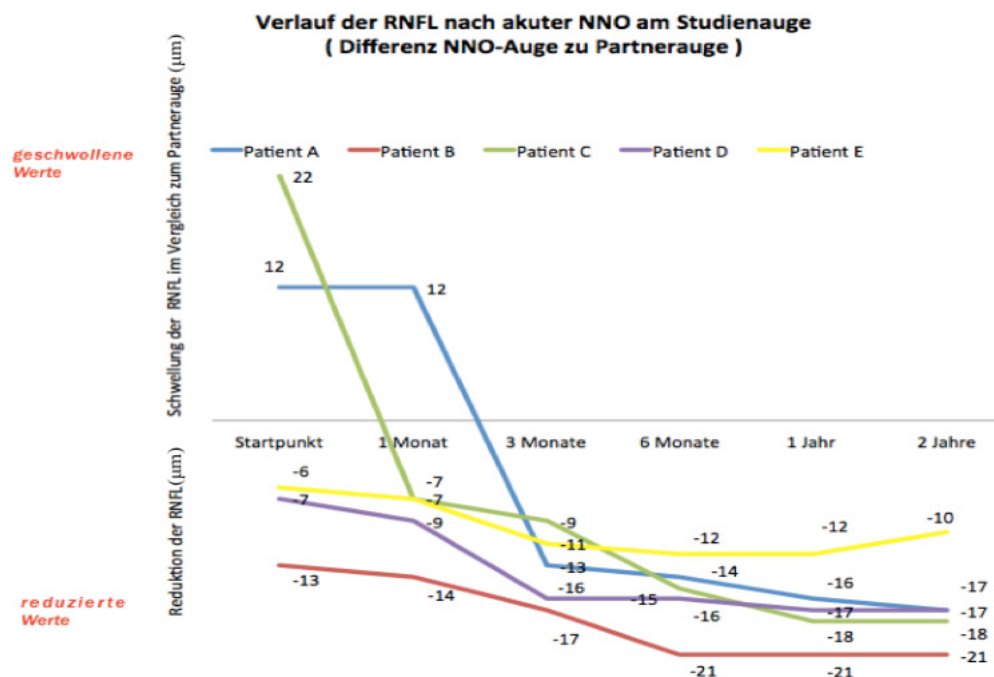
5.6 Einzelfallbetrachtung der fünf Probanden mit akuter NNO zum Studieneintritt

Bei den fünf Studienteilnehmern des folgenden Abschnittes handelt es sich jeweils um die erste NNO am Studienauge. Es lag somit kein Rezidiv vor.

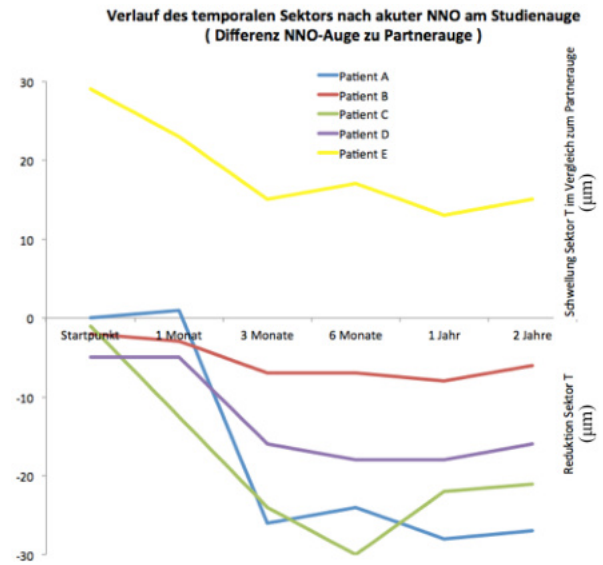
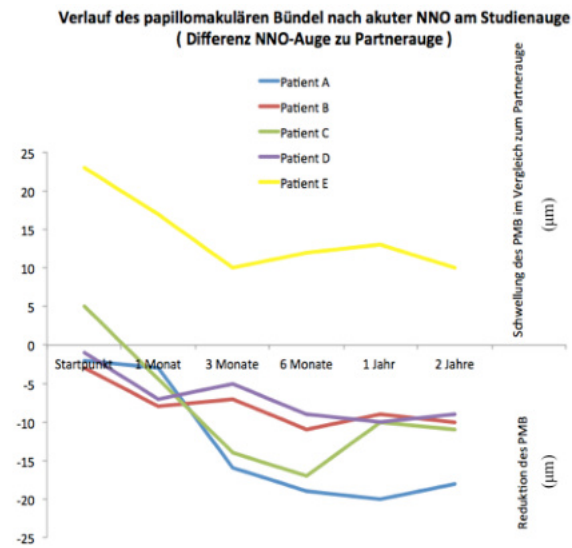
Während die Patienten A bis D ein gesundes Partnerauge aufwiesen, hatte der Patient E in der Vergangenheit am Partnerauge eine NNO vor 4 Jahren erlitten.

Alle Messergebnisse wurden in der graphischen Darstellung und deskriptiven Statistik als Differenz zum Partnerauge berechnet. So konnte der Effekt interindividueller Schwankungen und bei funktionellen Parametern der Einfluss von Übung reduziert werden.

Die Abbildung 25 verdeutlicht, dass sich der Kurvenverlauf in den einzelnen Untersuchungsmethoden bei den fünf Probanden unterschiedlich zeigt.

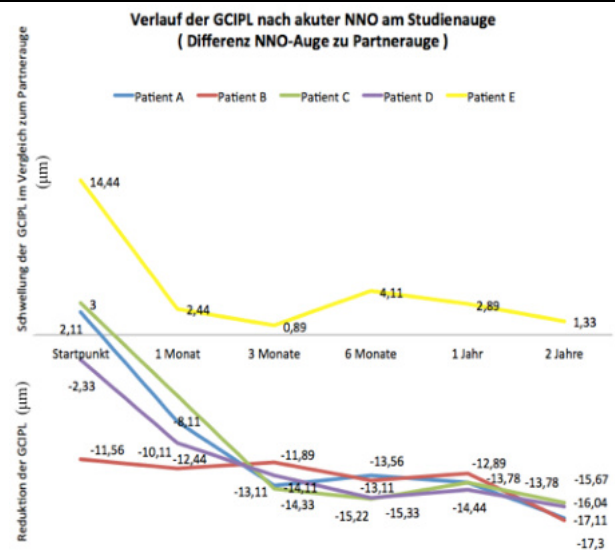
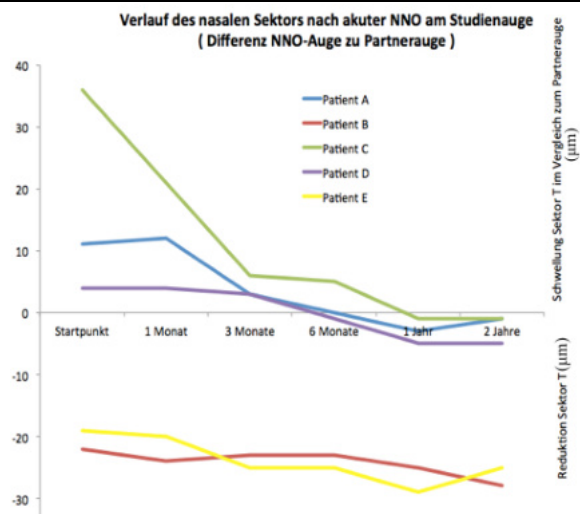


a) Verlauf der retinalen Nervenfaserschichtdicke (pRNFL) in µm nach akuter NNO



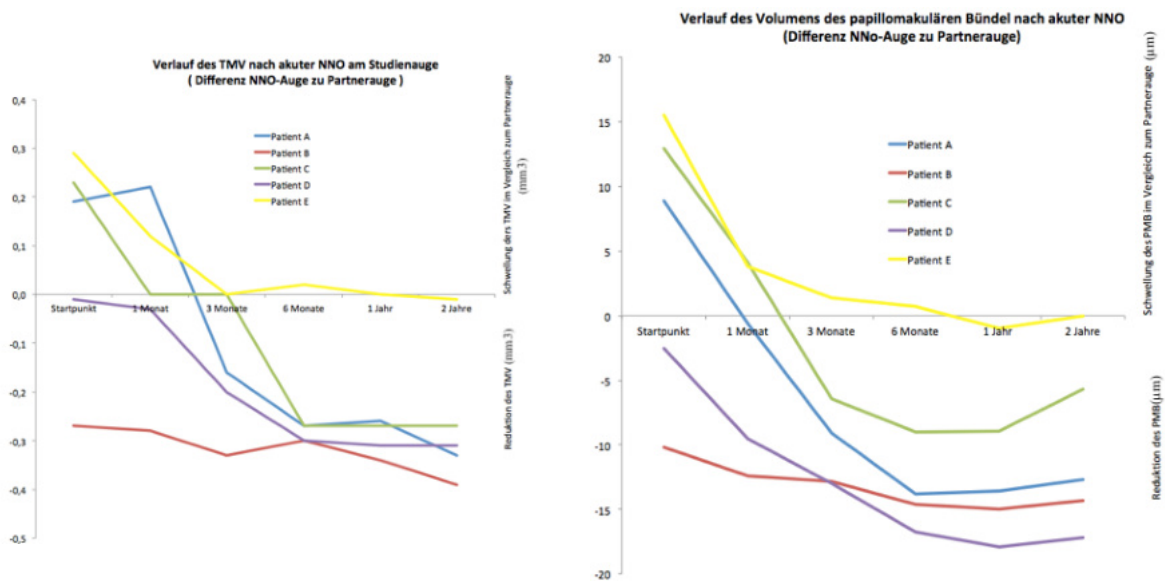
b) Verlauf des papillomakulären Bündels im RNFL- Kreisscan in µm (pPMB)

c) Verlauf des temporalen Sektors im RNFL- Kreisscan in µm



d) Verlauf des nasalen Sektors im RNFL- Kreisscan in µm

e) Verlauf der Ganglienzellschicht+ inneren plexiformen Schicht im Volumenscan der Makula in µm

f) Verlauf des totalen Makulavolumens in mm³

g) Verlauf des vPMB im Volumenscan des papillomakulären Bündels in µm

Abb. 25: Verlauf der strukturellen Parameter mittels spectralis OCT der 5 Probanden nach akuter NNO

Alle Probanden hatten jedoch gemeinsam, dass die mit dem Spectralis OCT gemessenen strukturellen Parameter im Beobachtungszeitraum nach der akuten NNO deutlich abnahmen.

Die retinale Nervenfaserschicht zeigte sich bei drei von fünf Studienteilnehmern bereits zum Zeitpunkt t0 gegenüber dem Partnerauge vermindert.

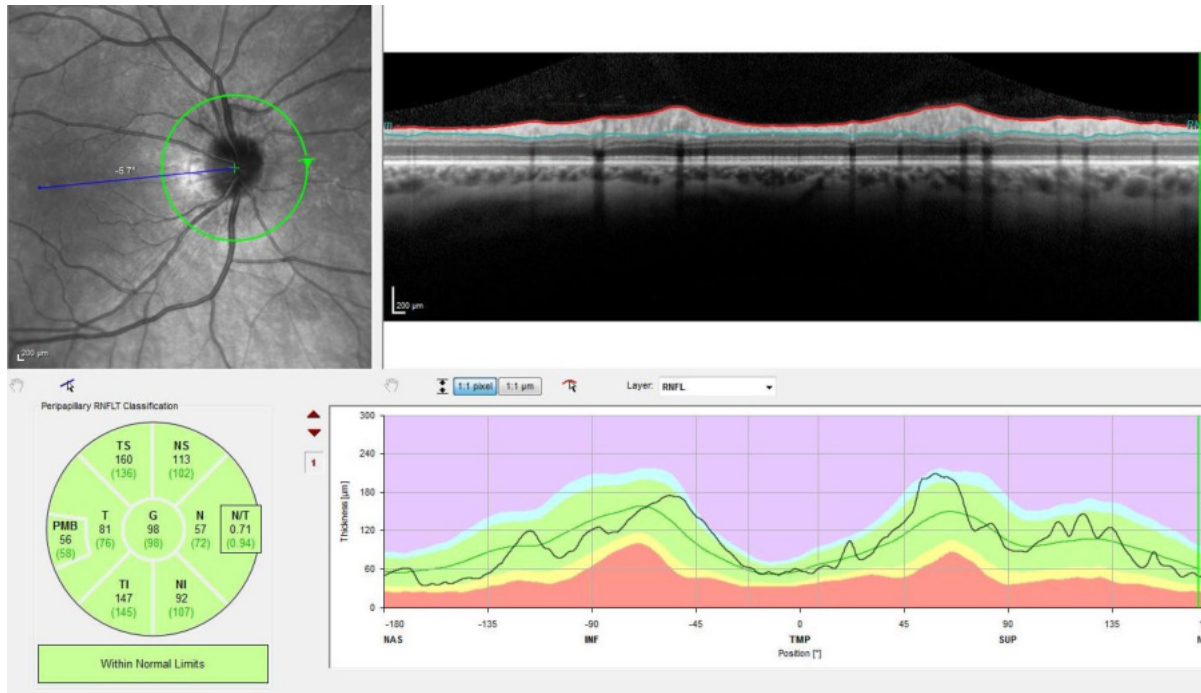
Zwei von fünf Probanden wiesen jedoch zum Zeitpunkt t0 gegenüber dem Partnerauge geschwollene Werte auf (Patient A + C Abb. 25 a).

Während Patient C bereits nach einem Monat einen ähnlichen RNFL-Wert zum Partnerauge aufwies, zeigte sich die Nervenfaserschicht des Patienten A (als einziger der fünf Patienten) nach vier Wochen noch geschwollen. Beim dritten Recall nach drei Monaten konnte bei allen Patienten eine deutliche Abnahme der RNFL zum Partnerauge festgestellt werden.

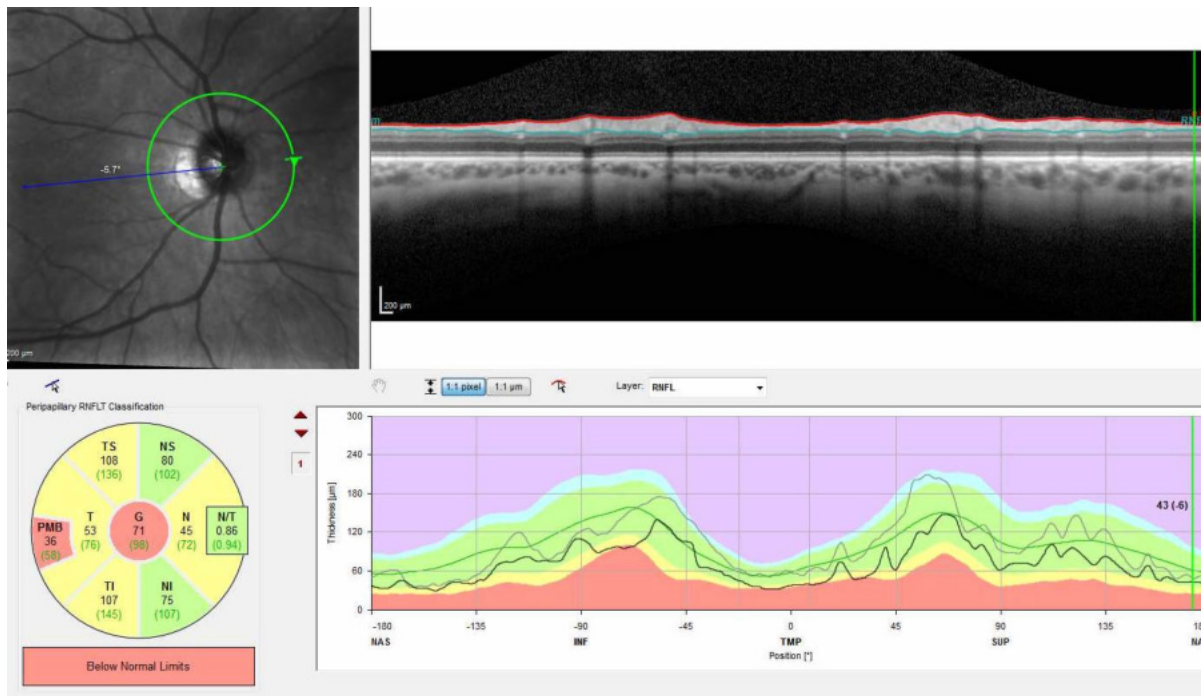
Dabei lag die Differenz im Mittelwert zum Partnerauge bei 12,8 µm (±4,02). Die gemessene RNFL am Studienauge (unabhängig vom Partnerauge) lag nach drei Monaten bei 77,4 µm (±5,3). Dies lag deutlich unter dem Normbereich. Verglichen mit der normativen Datenbank von Heidelberg Engineering (97,2±0,75) entsprach das einer Einbuße von 19,8 µm im Vergleich zu gesunden Probanden.

Nach sechs Monaten war mit einer mittleren Differenz zum Partnerauge von $21\text{ }\mu\text{m}$ ($\pm 3,3$) die maximale Abnahme erreicht. Die Werte verhielten sich nach 1 und 2 Jahren annähernd stabil. (Abb25a)

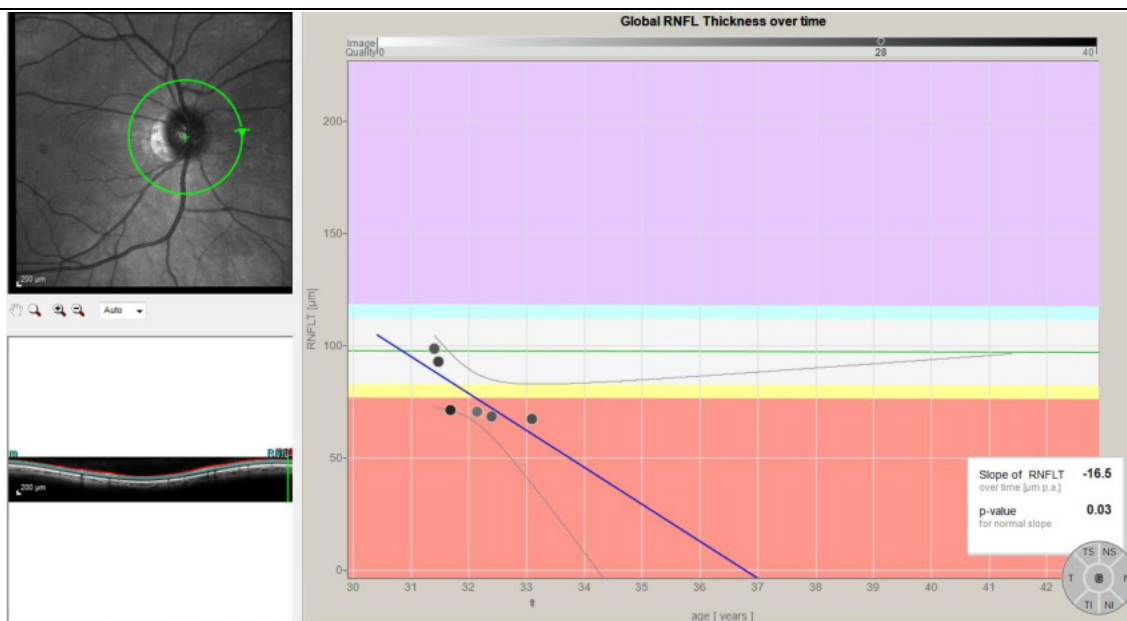
Im Mittelwert lag die RNFL am Studienauge nach zwei Jahren bei $73,0\text{ }\mu\text{m}$ ($\pm 4,3$). Zur Verdeutlichung der Abnahme der RNFL- Werte nach einer akuten NNO wurden für den Patienten A die Aufnahmen des betroffenen Auges des RNFL- Kreisscans angeführt (Abb.26).



a) Aufnahme des RNFL- Kreisscans des rechten Auges (NNO Auge)Patient A zum Zeitpunkt t0



b) Aufnahme des RNFL- Kreisscans des rechten Auges Patient A zum Zeitpunkt t 6 Monate



c) Regression der RNFL- Werte t0 bis t 2 Jahre

Abb.26: Vergleich der Werte im RNFL- Kreisscan des Patienten A zu Zeitpunkt t0 und nach 6 Monaten stellvertretend für alle fünf Probanden mit akuter NNO

Auch in der Einzelbetrachtung der verschiedenen Sektoren im RNFL- Kreisscan nahmen die Werte im Verlauf der Beobachtungszeit ab.

Das pPMB und der temporale Sektor stellt sich bei Patient E mit vorheriger NNO am Partnerauge im kompletten Verlauf verdickt dar. Die anderen vier Probanden zeigten ab dem ersten Monat alle eine Abnahme der Werte im Sektor T und pPMB gegenüber dem Partnerauge (Abb.25 b+c).

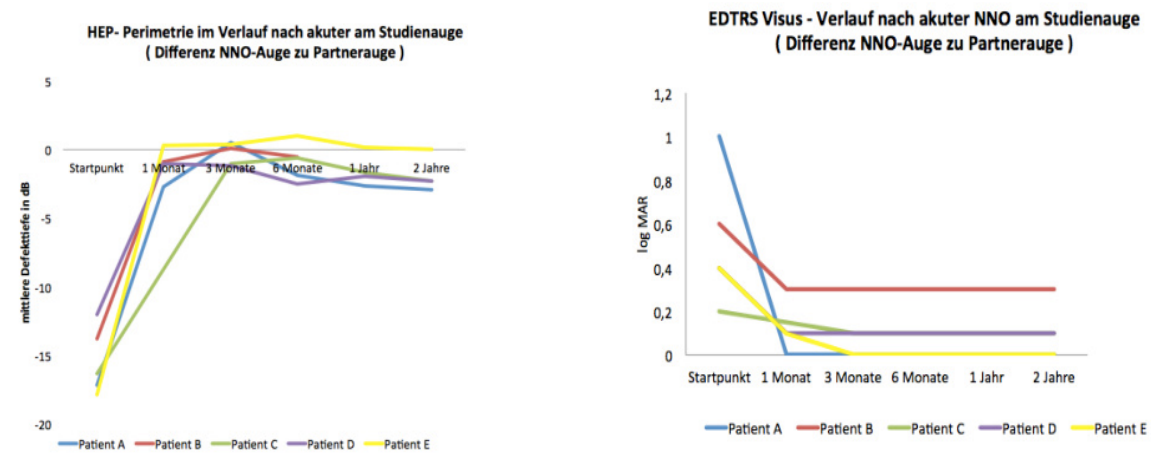
Für den nasalen Sektor konnte kein einheitlicher Verlauf festgestellt werden. Während Patient B und E mit deutlich reduzierten Werten starteten, zeigten sich Patient A, C und D über die ersten 6 Monate erhöht (Abb.25 d).

Verallgemeinernd lässt sich sagen, dass mit Ausnahme des Patienten E, alle Probanden sowohl in der pRNFL als auch in den einzelnen Sektoren nach 2 Jahren reduzierte Werte im Vergleich zum Partnerauge aufweisen.

Im Verlauf der GCIPL konnte der Patient E mit der abgelaufenen NNO am Partnerauge wieder deutlich abgegrenzt werden. Auch die GCIPL zeigte sich im gesamten Verlauf gegenüber dem Partnerauge dicker, wobei eine Abnahme im 1. Monat deutlich sichtbar war. Die anderen 4 Studienteilnehmer wiesen auf eine deutliche Abnahme der GCIPL in den ersten 3 Monaten nach akuter NNO hin. Ab dem 3. Monat war nur noch eine sehr geringe Abnahme erkennbar.

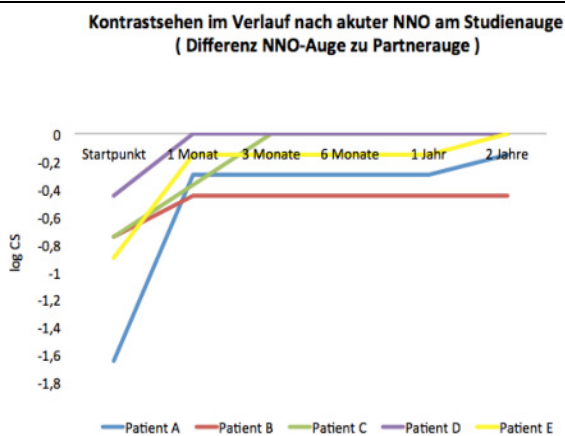
Das totale Makulavolumen zeigte sich bei den Patienten A,C und E beim Startpunkt geschwollen. Nach 3 Monaten lagen die Werte des TMV jedoch bei allen Probanden, außer Patient E, deutlich unterhalb der Werte des Partnerauges.(Abb.25f) Im Volumenscan des papillomakulären Bündels zeigten alle Probanden ebenfalls eine Volumenreduktion im Verlauf nach akuter NNO.

Dabei waren Patient A, C, E zum Zeitpunkt t0 gegenüber dem Partnerauge geschwollen. Patient B und D wiesen schon zum Startpunkt ein dünneres Volumen auf (Abb.25 g).



a) Verlauf der Perimetrie

b) Verlauf des Visus



c) Verlauf des Kontrastsehens

Deutliche Einschränkung der Sehfunktion zu Zeitpunkt t0

Vollständige Regeneration der Sehkraft kann nach 2 Jahren nicht wiederhergestellt werden, gemessene Werte zu t= 2 Jahre liegen noch deutlich unter den Werten des Partnerauges

Abb.27: Verlauf der funktionellen Parameter mittels HEP- Perimetrie (a), Visustest der EDTRS- Buchstabentafel (b) und Kontrastsehens der Pelly Robson Chart (c)

Die funktionellen Parameter der Sehfunktion zeigten im Vergleich zu den soeben beschriebenen strukturellen Werten einen einheitlicheren Verlauf.

Zum Zeitpunkt t0 konnte bei allen Probanden sowohl durch die Perimetrie als auch durch das Visus- und Kontrastsehen gegenüber dem Partnerauge, eine massive Einschränkung der Sehfunktion beschrieben werden (Abb.27).

Unabhängig vom Partnerauge lag der Mittelwert der Visusdifferenz zum Zeitpunkt t0 bei 0,52 ($\pm 0,3$) logMAR und die Kontrastsensitivität bei 0,56 log CS. Dies entsprach 30 richtig erkannten Buchstaben auf der ETDRS- Buchstabentafel. Nach einem Monat konnten die Probanden im Mittelwert bereits wieder 55 Buchstaben lesen. (Mittelwert Visus t 3 Monate : 0,02 logMAR)

Die anfängliche schnelle Regeneration der visuellen Funktion innerhalb des ersten Monats verlangsamte sich asymptotisch. Zwei von fünf Probanden zeigten nach einem Jahr erneut eine minimale Verbesserung im Kontrastsehen.

Dennoch wurde deutlich, dass die Sehfunktion an dem Auge der NNO in den meisten Fällen nicht vollständig der Sehkraft des Partnerauges entsprach. Das Partnerauge schnitt bei jedem der Probanden in mindestens einem der drei Sehtests nach zwei Jahren besser ab. (Abb 27 a-c)

Im Mittelwert sah das Partnerauge nach zwei Jahren im Visustest 0,1 logMAR besser, das Kontrastsehen lag um 0,1 log CS höher und die mittlere Defekttiefe war am Partnerauge um 1,8 dB niedriger.

Dennoch konnte subjektiv von einer Regeneration ausgegangen werden, da die gemessenen Werte der Sehfunktion im EDTRS-Visus und Kontrastsehen bereits nach einem Monat im Normbereich einzustufen waren.

6. Diskussion

6.1 Grundlagen und Zusammenfassung

In dieser prospektiven, longitudinalen Studie wurden 70 Augen eines heterogenen Patientenkollektivs von 35 Patienten mit Multipler Sklerose und Neuromyelitis optica mittels SD-OCT und funktioneller Tests wie ETDRS-Visus, Kontrastsehen und Heidelberg Edge Perimetrie (HEP) über 3 Jahre untersucht.

Dabei wurden die Patienten in Subgruppen unterteilt: zum einen nach Anzahl der von NNO betroffenen Augen und zum anderen nach Art der demyelinisierenden Erkrankung. Patienten mit akuter NNO wurden separat analysiert.

Mit Hilfe der SD-OCT- Technik war es uns möglich, die einzelnen Schichten der Retina unabhängig voneinander zu beurteilen. So wurden in unserer Studie Daten zur Bestimmung der retinalen Sehnervenfaserdicke (RNFL), des totalen makulären Volumens (TMV) und des papillomakulären Bündels (vPMB) ermittelt. Durch Segmentierung der Netzhaut, konnten zusätzlich Werte der Ganglienzellschicht (GCL) und inneren plexiformen Schicht (IPL)

analysiert werden. Diese wurden den Ergebnissen der funktionellen Tests gegenübergestellt. Aufgrund des Untersuchungszeitraums von 3 Jahren, konnten longitudinale Studienergebnisse erzielt werden, die neue Beobachtungen der Veränderungen der einzelnen Netzhautschichten im Verlauf der Erkrankung zuließen.

Auswertungen der Studie ließen vermuten, dass die RNFL-Ausdünnung bei MS-Patienten mit einer Krankengeschichte einer NNO zunimmt. Insbesondere das Vorliegen einer bilateralen NNO schien für eine massive Verschlechterung der Werte maßgebend zu sein.

So konnten bei MS Patienten mit vergangener NNO deutlich dünnere Werte verzeichnet werden als in der Gruppe der NMO Patienten. Des Weiteren lagen bei Betrachtung von MS Probanden ohne Sehnervenbeteiligung, die Werte deutlich unterhalb des Normbereiches.

Unsere Messungen mittels OCT korrelierten mit dem Grad der MS-Erkrankung, sowie mit den funktionellen Einschränkungen der Sehfunktion. Petzold et al. verglich in seinem Review 2010 mehrere Studien, die ebenfalls eine negative Korrelation zwischen der RNFL-Schichtdicke und des EDSS-Scores fanden und damit den Zusammenhang des Behinderungsgrades der Probanden und der gemessenen RNFL zeigten. Auch der Zusammenhang von Einschränkungen der Sehfunktion bei Atrophie der RNFL wurde mehrfach publiziert. (Petzold, 2010).

Aufgrund der starken Korrelation der RNFL mit dem Sehvermögen und Schweregrad der Erkrankung, könnte nach unseren Studienergebnissen zu folge, eine verdünnte RNFL als ein Hinweis auf das Vorliegen einer demyelinisierenden Grunderkrankung angesehen werden.

6.2 Untersuchungsmethoden

Die für die Studie gewählten Untersuchungsmethoden, sollten mögliche Beeinträchtigung und Einschränkungen der Sehfunktion der Probanden möglichst genau widerspiegeln. Eine kombinierte Betrachtung von Visus-, Kontrastsehen und der Gesichtsfelduntersuchung ermöglichten uns eine sehr detaillierte und genaue Beurteilung der Sehfunktion gegenüber Studien, welche nur eine der drei Komponenten als Untersuchung wählten. Die Pelly Robson Buchstabentafel zur Bestimmung der Kontrastempfindlichkeit, diente in unserer Studie als sensitives Verfahren zur Ergänzung der Visuswerte (ETDRS-Visustafel). Schon in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die Kontrastempfindlichkeit bei Patienten mit

neurodegenerativen Erkrankungen trotz unauffälliger Visuswerte eingeschränkt sein kann (Balcer, Frohman, 2010; Regan 1977). Als drittes Messinstrument der Sehfunktion wurde die Heidelberg Engineering Edge Perimetrie angewandt. Es galt zu überprüfen, ob auch bei MS Patienten ohne Sehnervenbeteiligung oder am gesunden Partnerauge Ausfälle im Gesichtsfeld existieren.

Das Ergebnis der Perimetrie ist stark von der Compliance und Konzentration des Patienten abhängig. Es ist anzunehmen, dass der tagesabhängige physische und psychische Zustand des Patienten, die Ergebnisse beeinflusst. So könnte es beispielsweise eine Rolle spielen, ob der Patient vor der Untersuchung beruflich mehrere Stunden am Computer tätig war oder eine lange Autofahrt hinter sich hatte. Nach wiederholter Anwendung der HEP- Perimetrie ist eine mögliche Verbesserung durch einen Übungseffekt ebenfalls wahrscheinlich. Die Entwicklung der mittleren Defekttiefe der Perimetrie im Verlauf des Untersuchungszeitraumes ist daher kritisch zu bewerten.

Die Heidelberger Edge Perimetrie ist ein Verfahren, dass die Gesichtsfelduntersuchung auf höchstem technischem Standard darstellt. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Heidelberger Perimetrie bei der Früherkennung von Gesichtsfeldveränderungen empfindlicher zu sein scheint, als die konventionelle statische Perimetrie (Hasler, Sturmer, 2012; Quaid, Flanagan, 2005). Dass es einen Zusammenhang von morphologischen Abweichungen der Netzhaut und Einbußen der Sehfunktion gibt, kann mittlerweile als etabliert bezeichnet werden. Im derzeitigen Focus der Wissenschaft steht, die mittels OCT exakt darstellbaren strukturellen Verluste, mit den funktionellen Einbußen zu korrelieren.

In der Analyse der Struktur-Funktionsbeziehung nimmt die Heidelberg Edge Perimetrie eine Sonderstellung ein. Aufgrund der Verknüpfbarkeit der Perimetrie mit dem Spectralis OCT, konnte in der Studie ein direkter Vergleich lokaler Schädigungen am Sehnervenkopf mit lokalen Ausfällen im Gesichtsfeld gezogen werden. Diese Möglichkeit der Softwareverknüpfung ist bislang in Studien über Sehnervenschädigungen bei MS und NMO Patienten nicht vorzufinden.

Das angewandte Spectral-Domain-OCT von Heidelberg Engineering hat den Vorgänger, das Time-Domain-OCT, abgelöst. Die deutlich höhere Scan-Geschwindigkeit reduziert das Auftreten von Artefakten durch Augenbewegungen signifikant (Fritz, 2016). Die Möglichkeit der Nachfolgeuntersuchen, sogenannte „follow ups“, stellte eine Besonderheit unserer longitudinalen Studie dar. Dies ermöglichte eine exakte Betrachtung von morphologischen Schädigungen der Netzhaut im zeitlichen Verlauf. Durch die Anwendung des pRNFL –

Ringscans, einem Volumenscan der Makula und dem zusätzlichen Volumenscan des papillomakulären Bündels, konnten breitgefächerte Aussagen über strukturelle Veränderungen im Patientenkollektiv getroffen werden. Der makuläre Volumenscan wurde für die Quantifizierung von tiefer liegenden retinalen Schichten und den damit verbundenen neuronalen Strukturen ausgewertet. Dank der neuen Software wurde das totale Makulavolumen (TMV), bestehend aus allen Segmenten von der inneren Grenzmembran bis zur Bruch'schen Membran, automatisch errechnet.

Um die Detektion von Läsionen an der RNFS zu verbessern, wurde ein spezieller peripapillärer Ring-Scan-Algorithmus (N-Site-RNFL) für die optische Kohärenztomographie im Spektraldomänenbereich (SD-OCT) von Heidelberg Engineering entwickelt. Dieser bot im pRNFL Scan einen zusätzlichen Analysebereich- das papillomakuläre Bündel (pPMB). Als pPMB werden die Axone der Ganglienzellen der Makula bezeichnet, welche temporal zur Papille ziehen. Diese transportieren Informationen aus dem zentralen Gesichtsfeld (Glauner, Patten, 2013).

Studien zufolge konnten mit der neuen Methode des N-Site RNFL jedoch nicht ausreichende Fortschritte in der Sensitivität des pRNFL- Scans erreicht werden (Laible 2016). So war es Ziel unserer Untersuchungen herauszufinden, ob die Analyse des Volumenscan des papillomakulären Bündels neue Erkenntnisse erbringen. Da es bislang keine Vergleichsstudien gibt, welche diesen Scan mit einbezogen haben, galt es zu überprüfen, ob dieser einen wissenschaftlichen Nutzen für die Untersuchung der MS Patienten hat.

6.3 Methodische Schwächen der Studie

Als eine methodische Schwäche könnte das relativ klein gewählte Patientenkollektiv gesehen werden. Vor allem in dem Subgruppenvergleich könnte die zu kleine Fallzahl für teilweise nicht signifikant detektierte Muster verantwortlich sein. Für die Analyse der Veränderungen im Verlauf des Untersuchungszeitraums stellte die lückenhafte Teilnahme aller Probanden zu den einzelnen Recall-Terminen eine Herausforderung dar. Durch das Erstellen einer Regressionsgeraden mittels der Messdaten zu den jeweiligen Zeitpunkten, konnten die Ausfälle statistisch nivelliert werden. Für jeden Probanden konnte so, für die einzelnen Parameter, eine Steigung errechnet werden, welche die Veränderungen im zeitlichen Verlauf widerspiegelt. In Nachfolgeuntersuchungen wird darauf zu achten sein, den Ausfall der Patienten zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten zu minimieren.

6.4 Ergebnisse zum Zeitpunkt t0

6.4.1 Ergebnisse des pRNFL- Ringgscan

Der pRNFL - Scan zeigte zum Zeitpunkt t 0 eine signifikante Verdünnung der MS-NMO Kohorte im Vergleich zur HE Datenbank von gesunden Probanden. Sowohl im Gesamtwert als auch in dem temporalen und nasalen Sektor, sowie im Bereich des papillomakulären Bündels, konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden ($p < 0.001$). Ähnliche Ergebnisse wurden in den letzten Jahren vielfach reproduziert (Bock, 2010; Fisher, 2006; Oberwahrenbrock, 2012).

Die mittlere RNF-SD der Gesamtkohorte ergab im Mittelwert 71,3 μm . Gemäß der normativen Datenbank wurde von einem Normwert von 96,8 μm ausgegangen. Fritz und Kollegen ermittelten in ihrer Studie für die gesunde Kontrollgruppe 99,7 μm ($\pm 5,7 \mu\text{m}$) und für die Probanden mit diagnostizierter MS 88,2 μm ($\pm 13,2 \mu\text{m}$) (Fritz, 2016). Auch die Vergleichsstudie von Khanifar gibt einen Mittelwert von 88.5 μm für MS –Patienten an (Khanifar 2010).

Unsere Ergebnisse (71,3 $\mu\text{m} \pm 16,2$) präsentieren somit eine deutlich niedrigere RNFSd der MS-NMO Probanden.

Grund für unsere vergleichsweise stärkeren Einbußen der MS-NMO- Kohorte gegenüber den Ergebnissen anderer Gruppen, könnte die abweichende mittlere Erkrankungsdauer des Patientenkollektivs sein. Während die 28 Teilnehmer im Studienmodell von Fritze et al. im Mittelwert 7,2 Jahre an MS erkrankt waren und die Erstmanifestation bei den 47 Probanden von Khanifar et al. 1,4 Jahre zurück lag, konnte in unserer Studie eine mittelwertige Erkrankungsdauer von 14,9 Jahren errechnet werden. Die erheblich längere Manifestationsdauer der Erkrankung kann als eine Erklärung der stärkeren Einbußen angesehen werden. Beide Studien benutzten ebenfalls das SD-OCT, sodass gerätespezifische Abweichungen ausgeschlossen sein sollten. Das Alter der Probanden wich mit 41,4 Jahren (Fritz, 2016) und 39,1 Jahren (Khanifar, 2010) ebenfalls von dem Mittelwert unserer Probanden ab (49,1 Jahre), was die stärkeren Verluste unterstreichen könnte.

Die temporale Papillenatrophie ist in den Untersuchungen unserer Studie deutlich gezeigt worden. Die Differenz zur „Norm“ (normativen Datenbank HE) beläuft sich im temporalen Sektor auf $25,2 \pm 16,1 \mu\text{m}$. Dieser Verlust ist mit der Studienlage vereinbar (Bock, 2013). In Übereinstimmung mit anderen Studienergebnissen beobachteten wir auch die starken Veränderungen des pPMB. So konnte von Laible und Kollegen ebenfalls eine reduzierte Schichtdicke des pPMB (47,5 μm) gezeigt werden (Laible, 2016).

Die Tatsache, dass dieser Bereich Axone aus fovealen Ganglienzellen enthält und eine akute NNO mit der Symptomatik des zentralen Gesichtsfeldverlustes einhergeht, erklärt die Verluste dieses Areals sehr deutlich (Costello, 2009; Trip 2005).

Auch im nasalen Sektor konnte eine Differenz zu den Normwerten um $16,3 \pm 14,6 \mu\text{m}$ detektiert werden. Da die RNFL- Reduktion nicht auf lokale Defekte beschränkt gezeigt werden konnte, spricht dies für einen diffusen neurodegenerativen Prozess.

Das moderne SD- OCT Verfahren ermöglicht die Segmentierung und Quantifizierung einzelner Netzhautschichten. Histologisch ist belegt worden, dass durch retrograde Neurodegeneration bei MS neben der RNFL auch zelluläre Schichten betroffen sind (Green 2010). Daher erwies es sich als sinnvoll, für die Untersuchung der Neurodegeneration bei MS auch die einzelnen Netzhautschichten näher zu analysieren.

6.4.2 Ergebnisse des Volumenscan der Makula

Die Betrachtung des totalen Makulavolumens (TMV) zeigte für die gesamte Kohorte einen Mittelwert von $8.04 \pm 0.42 \text{ mm}^3$. Im Vergleich zu zahlreichen Literaturwerten mit gesunden Probanden zeigte sich diese stark verdünnt (Fritz, 2016; Lüder, Böckelmann, 2011; Oberwahrenbrock, 2012).

So konnten beispielsweise 2016 in einer Studie von Fritz und Kollegen aus 94 gesunden Probanden ein Normwert von 8.9 mm^3 für das TMV festgelegt werden. Andere Forschungsgruppen konnten die deutliche Differenz des TMV zwischen MS- Patienten und gesunden Kontrollgruppen untermauern (Burkholder 2009; Henderson 2008). In der Studie von Burkholder wurden 2009 für das TMV von MS-Patienten mit NNO im Mittelwert $0,3 \text{ mm}^3$ geringere Werte ermittelt als für MS Patienten ohne NNO Historie.

Ebenso für den Mittelwert der GCIPL von $56.80 \mu\text{m}$ konnten in der Literatur weitaus höhere Werte für gesunde Probanden gefunden werden. Narayanan et al. publizierten normative Werte der GCIPL von $82.1 \pm 6.2 \mu\text{m}$ (Narayanan, 2014). Die Absolutwerte müssen allerdings für Studien-Vergleiche sehr kritisch bewertet werden, da diese von Alter und Geschlecht der Kohorten abhängig sind. Unterschiedliche Geräte weisen abweichende Messungen auf, sodass diese nicht für exakte Vergleiche mit dem verwendeten spectralis OCT herangezogen werden können. Verallgemeinernd kann jedoch festgehalten werden, dass analog zur RNFL und TMV auch die GCIPL bei MS- Patienten verdünnt ist. Diese Erkenntnis spiegelt den Verlust der

Axone in der RNFL und der Nervenzellkörper in der GCIPL wider.

6.4.3 Einteilung der Gesamtkohorte in Subgruppen

Eine Unterteilung der Kohorte in unterschiedliche Subgruppen lieferte uns detailliertere Erkenntnisse. So konnten wir feststellen, dass eine beidseitige Sehnervenentzündung mit der stärksten Atrophie des Sehnervs und daraus folgenden Funktionsverlusten einhergeht. Es konnten signifikant schlechtere Ergebnisse der Probanden mit beidseitiger NNO, gegenüber den Gruppen mit einseitiger NNO und ohne NNO gemessen werden kann.

Die pRNFL war vor allem in Augen, mit einer Historie einer NNO, verdünnt. Weniger deutlich zeigten aber auch MS Patienten ohne vorherige NNO Einbußen. Diese Quintessenz wurde in den letzten Jahren multipel reproduziert (Bock, 2010; Fisher, 2006; Oberwahrenbrock, 2012). Petzold veröffentlichte in seiner Meta-Analyse eine mittelwertige Verdünnung der pRNFL bei MS Patienten um 7,4 μm zur Norm. Augen mit Sehnervenbeteiligung zeigten im Mittelwert sogar eine Differenz von 20,3 μm zu gesunden Probanden (Petzold, 2010). Unsere Studienergebnisse weisen vergleichsweise höhere Verluste im Verhältnis zu den Normwerten auf. (MSNNO: 13 μm ; MSNNO 1 Auge : 24 μm ; MSNNO 2 Augen : 36 μm) Hier ist die Erklärung für stärkere Atrophien ebenfalls auf längere Erkrankungsdauern unserer Studienteilnehmer zurück zu führen.

Bei Betrachtung der GCIPL fällt eine ähnliche Verteilung auf. Die von Petzold 2017 bearbeiteten Meta-Analysen, zeigten eine Einbuße der GCIPL in Augen von an MS erkrankten Probanden ohne NNO um 7 μm und, nach einer abgelaufenen NNO, um 17 μm (Petzold, 2017). Dies unterstreicht unsere Ergebnisse.

Die Untersuchung des makulären Volumens zeigte abweichende Ergebnisse. Für das TMV konnte übereinstimmend zu unseren Ergebnissen auch von Khanifar und Kollegen kein signifikanter Unterschied der Volumenreduktion zwischen MS Patienten mit und ohne Sehnervenbeteiligung an einem Auge detektiert werden (Khanifar, 2010). Probanden mit NNO an beiden Augen, zeigten jedoch eine deutliche Volumenreduktion gegenüber der restlichen Kohorte (- 0,5 mm^3).

6.4.4 Untersuchungen am Partnerauge

Ein Vergleich der Werte von MS Patienten mit und ohne Sehnervenbeteiligung wurde in den letzten Jahren sehr häufig thematisiert. Dabei galt es bislang aber nicht als üblich zu

unterscheiden, ob der Sehnerv an einem oder beiden Augen betroffen ist. So schloss beispielsweise die Studie von Burkholder (2009) sowohl MS Probanden mit beidseitiger als auch einseitiger Sehnervenbeteiligung in einer Subgruppe mit ein und stellte dieser MS Probanden ohne Historie einer Beteiligung des Sehnervs gegenüber. In der Studie von Henderson (2008) wurden Probanden mit einer Historie von NNO auf beiden Augen sogar aus der Studie ausgeschlossen. Diese detailliertere Differenzierung unserer Studie stellte einen Unterschied zu den Vergleichsstudien dar. So wurde mit unserer Studie gezeigt, dass Probanden mit Sehnervenbeteiligung nochmals klar zu unterteilen sind, da sie mit stärkeren Einbußen auf neuronaler und funktioneller Ebene rechnen müssen. Der neurologische EDSS- Score fiel bei den Probanden mit binokularer NNO ebenfalls deutlich schlechter aus (EDSS- Score MSNNO = 4; EDSS- Score MSNNNO/ MSNNO = 2). Häufig werden in Studien beide Augen von Probanden in die Auswertungen mit einbezogen. Dabei kann nicht mehr nachvollzogen werden, ob das Studienauge von einem MS Patienten mit oder ohne Sehnervenbeteiligung am Partnerauge stammt. Dieser Ansatz gilt bei zukünftigen Studien überdacht zu werden. Die nähere Betrachtung des gesunden Partnerauges, (von den Probanden mit einseitiger NNO) unterstreicht ebenfalls diesen Kritikpunkt. Während diese zum Zeitpunkt t_0 zwar keine Pathologie zeigten, nahmen die Werte in der Longitudinalen jedoch auch am scheinbar gesunden Auge deutlich ab. Im Mittelwert war nach 2 Jahren eine Reduktion der RNFL um 1,2 (μm) zu verzeichnen.

6.4.5 Ursachen der strukturellen Einbußen bei Probanden ohne vorausgegangener NNO

Woher die deutliche Verdünnung der pRNFL und tieferer zellulärer Schichten bei Probanden ohne wahrgenommener NNO rührte, ist nicht ausreichend geklärt. Da die Netzhaut allerdings aus Axonen besteht, welche nicht myelinisiert sind, kann eine Demyelinisierung nicht ursächlich für die Abnahme sein. Daraus kann konkludiert werden, dass die Verdünnung der Schichtdicke direkt mit dem Untergang von Axonen und Zellkörpern korreliert (E. Frohman, 2005; Galetta, 2011; Henderson, 2008). Die kausale Verknüpfung der Sehnervenentzündung mit einer Atrophie der Netzhaut ist in der Literatur sehr gut beschrieben. Für eine nicht-entzündliche Neurodegeneration und damit primärer retinaler Schädigungen gibt es vereinzelt Hinweise in pathologischen Studien (Saidha, 2011). Die Studiengruppe beschreibt MS-Probanden, bei denen es ohne Reduktion der RNFSF primär zu einer Verdünnung des TMV und der inneren und äußeren Körnerschicht kam.

Andere Forscher detektierten an Augen von MS- Probanden ohne Sehnerventeilung den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Wert des multifokal erzeugten visuell evozierten Potentials (mfVEP) und reduzierter RNFS (Klistorner 2013). Diese Erkenntnis gibt Auskunft über eine eingeschränkte Funktion der kompletten Sehbahn, da das mfVEP den Weg von der Retina zur area striata widerspiegelt. Klistorner und Kollegen kamen somit zu der Annahme, dass auch degenerative Prozesse, die transsynaptisch retrograd weitergeleitet werden, zu neuro-axonalen Schäden an der Netzhaut führen können. Gabilondo et al untermauerte diese Hypothese in ihrer longitudinalen Studie. Die Verknüpfung aus OCT und MRT Aufnahmen ermöglichte ihnen die Assoziation zwischen Läsionen der hinteren und vorderen Sehbahn, als Beweis für eine transsynaptische Degeneration zu werten. Dabei konnte festgestellt werden, dass eine Volumenabnahme des visuellen Cortex im MRT, eine Reduktion der RNFS prognostiziert (Gabilondo 2015).

Aber auch eine Läsion in der Sehstrahlung führt typischerweise nicht nur zu Einbußen des ipsilateralen Auges. Auch das kontralaterale Auge zeigt sich aufgrund der kreuzenden Nervenfasern im nasalen Quadranten verdünnt (T. Sinnecker 2015). Diese Grundlagen der funktionellen Anatomie liefern eine weitere Erklärung möglicher Auswirkungen auf das nicht betroffene Partnerauge und die heftigen Verluste bei binocular betroffenen Probanden.

Als letzter Ansatz sollte das Auftreten von subklinischen und unerkannten NNO Episoden nicht ausgeschlossen werden. Auch eine Neuritis, die vom Patienten nicht wahrgenommen wurde, könnte zu neuro-axonalen Schäden an der Netzhaut führen.

6.4.6 Abgrenzung der NMO zu MS

Eine vermutete Abgrenzung der NMO von den MS-Probanden über die RNFS, wie jüngst veröffentlicht, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Zahlreiche OCT- Studien haben gezeigt, dass eine NNO bei NMO Patienten deutlich stärkere Auswirkungen auf funktionelle und strukturelle Parameter der Sehfunktion mit sich führen, als bei MS Patienten (Bennett, 2015; Fernandes 2013; Schneider, 2013). In unserer Studie könnte die zu gering Fallzahl der NMO Kohorte Ursache für die nicht signifikanten Unterschiede sein. Aufgrund des globalen Verlustes der Sehnervenfaser bei der NMO ist die ratio des nasalen zum temporalen Sektors als geringer beschrieben (Schneider, 2013). Diese Annahme kann in unserer Studie bestätigt werden. (MS: 1,21 / NMO :1,04) Allerdings konnte bei den MS Probanden unserer Studie kein einheitliches Muster der Reduktion der RNFS einzelner Sektoren gefunden werden.

6.4.7 Assoziation von OCT- Markern mit dem Schweregrad der Ausprägung gemessen im EDSS-Score

Zudem sollte ein möglicher Zusammenhang von Auffälligkeiten im OCT mit dem Schweregrad der Ausprägung der Erkrankung (gemessen im EDSS-Score) geklärt werden. Es ließen sich relevante Zusammenhänge von mittlerer Stärke für die pRNFL (Pearson: 0.42), die GCIPL (Pearson 0.46) und Perimetrie (Pearson: 0.56) detektieren. Je schlechter der neurologische Zustand ausfiel, desto schlechter präsentierten sich auch die oben genannten Werte. In Vergleichsliteratur konnten sogar stärkere Korrelationen für den EDSS mit dem pRNFL gefunden werden (Siger 2008). In der Meta-Analyse von Britze et al. wurde die GCIPL aufgrund starker Assoziation zum neurologischen Zustand, als möglicher Biomarker ernannt (Britze, 2017). Andere Studiengruppen konnten nur eine mäßige Korrelation der RNFL und GCIPL zum EDSS-Score feststellen (Pearson: 0.39)(Toledo 2008).

6.4.8 Korrelation der morphologischen Veränderungen retinaler Axone mit dem visuellen Funktionszustand

Die Frage nach der pathophysiologischen Verbindung zwischen Verlusten von retinalen Strukturen und visueller Funktion ist ebenfalls Mittelpunkt der Wissenschaft. Fisher et al gelang es bereits 2006, geringe visuelle Funktionswerte bei MS – Patienten mit verminderter RNFL zu assoziieren (Fisher, 2006). Bock et al. erarbeitete den Zusammenhang zwischen vermindertem Kontrastsehen und der Abnahme des TMV sowie der pRNFL. (Bock, 2013) Diese Ergebnisse wurden in jüngsten Studien zahlreich reproduziert. Der Forschungsgruppe von Frohman und Kollegen gelang es ebenfalls, eine starke Korrelation zwischen den RNFL-Werten und des Pelli Robson Kontrastes nachzuweisen (Pearson : 0.69)(E. Frohman 2009).

Ein Zusammenhang ist auch in unserer Studie sehr eindeutig gefunden worden. Sowohl der Visus als auch der Kontrast korrelierten stark mit den strukturellen Parametern. In der Gegenüberstellung der Visuswerte, konnte für das TMV, die GCIPL, das vPMB und die RNFL eine ähnlich starke Effektstärke festgestellt werden (Pearson : RNFL, GCIPL = 0,72 ; vPMB = 0.71 ; TMV= 0.69).

Die Assoziation des RNFL und der GCIPL mit dem Kontrast kann nach unseren Ergebnissen als Stärkste beschrieben werden (Pearson: RNFL= 0.87 ; GCIPL= 0.80).

6.5 Longitudinale Untersuchungsergebnisse

Longitudinale Untersuchungen, mit Analysen über einen Untersuchungszeitraum, stellen in der Wissenschaft eine Herausforderung dar. Besonders der labile psychische und physische Zustand von MS Patienten, trägt zu einer hohen Ausfallrate bei den Recall-Untersuchungen bei. Nachdem bei den 3-Jahreswerten die Teilnehmeranzahl sich trotz wiederholter Erinnerungsanrufe auf 16 reduziert und die Annahme eines systematischen Ausfalls bestätigt werden konnte, ist der Vergleich der Mittelwerte nach 3 Jahren als kritisch zu bewerten.

6.5.1 Allgemeine Untersuchungsergebnisse im Studienverlauf

Über einen Zeitraum von zwei Jahren konnten allerdings 26 Probanden zuverlässig beobachtet werden. Dabei fielen sowohl bei den funktionellen als auch bei den strukturellen Parametern deutliche Einbußen auf ohne dass zwischenzeitlich eine weitere Neuritis auftrat. Während das TMV und der Volumenscan des PMB keine eindeutigen Verluste aufwiesen, konnten im RNFL signifikante Verdünnungen um $3.1 \mu\text{m}$ und in der GCIPL um $1.6 \mu\text{m}$ detektiert werden ($p\text{-RNFL} = 0.03$; $p\text{-GCIPL} = 1.6$).

Die konstanten Werte des TMV und vPMB trotz deutlicher Reduktion der RNFL und GCIPL, lassen Vermutungen zu, dass es zu einem strukturellen Umbau innerhalb der Netzhaut kommen könnte. Forschungsergebnisse von Fischer und Reh implizieren bereits 2001, dass Müllerzellen unter pathologischen Bedingungen Stammzeleigenschaften annehmen können. Infolge einer Verletzung der Netzhaut haben diese die Fähigkeit zu proliferieren und sich bis zu einem bestimmten Grad in die zugrunde gegangene Neurone zu differenzieren (Fischer, Reh, 2003). Im Rahmen dieser Stammzeleigenschaften scheinen die Müller Zellen somit in der Lage, auf embryonale Entwicklungsprozesse positiv eingreifen zu können, welche eine Kompensation der Degenerationsprozesse ermöglichen könnte (Hamon 2016). Experimentell wurden diese Eigenschaften bei einem Versuch mit adulten Mäusen von Karl und Kollegen nachgewiesen. Hierbei konnte eine De-Differenzierung von Müllerzellen mit Migration in die äußere Körnerschicht (ONL) der Netzhaut gezeigt werden. Dort transdifferenzierten diese nachweislich wiederum in Photorezeptor-Zellen (Karl 2008). Diese Fähigkeit der Müllerzellen, geschädigte Retinaareale zu regenerieren, bietet Potenzial für zukünftige therapeutische Methoden und ist derzeitiges Ziel zahlreicher Studienmodelle (Reichenbach, Bringmann, 2010).

Ein weiterer Ansatz für unveränderte Werte des totalen Makulavolumens bei gleichzeitiger

Atrophie der RNFL und GCIPL nach einer Beobachtungszeit von 2 Jahren, wäre die Annahme einer Schwellung der inneren Körnerschicht (INL) aufgrund eines mikrozystischen Makulaödems (L. J. Balk 2012; Gelfand 2012; Saidha 2012)

Der zugrunde liegende Mechanismus dieses Phänomens ist noch nicht geklärt. Mechanische, inflammatorische oder autoimmune Prozesse könnten dafür verantwortlich sein. Auch über transsynaptische Degeneration von INL Zellen entstandene Hohlräume, welche mit Flüssigkeitsansammlungen gefüllt sind, wären als Ursache denkbar (Abegg 2014). Die in der Vergleichsliteratur beschriebene Atrophie der RNFL und GCIPL nach einer Beobachtung von zwei Jahren, fiel in beiden Schichten etwas weniger stark aus als in unserer Studie. (L. Balk 2016; Narayanan, 2014; Saidha 2015). So beschrieb die Studiengruppe von Balk bei der Analyse der Gesamtkohorte eine Abnahme der GCIPL und RNFL nach 2 Jahren um 1.1 μm . Saidha und Kollegen ermittelten mit einer jährlichen Abnahme von 0.49 μm der RNFL und 0.36 μm der GCIPL, ähnliche Ergebnisse. Die Gesamtkohorten der Vergleichsstudien bestanden annähernd zur Hälfte aus MS Probanden ohne Sehnervenbeteiligung. Unsere Analyse arbeitete mit einem Ungleichgewicht zu Gunsten der Probanden mit vergangener NNO. Nur 10 Probanden ohne Sehnervenbeteiligung wurden im 2-Jahresverlauf miteingeschlossen. Folglich konnten höhere Verluste in unserer Studie beobachtet werden, als in der Literatur vorzufinden ist.

6.5.2 Betrachtung der Steigungswerte zur Analyse longitudinaler Veränderungen

Die Betrachtung von Steigungswerten zur Analyse der Veränderungen am Sehnerv im Verlauf des Untersuchungszeitraumes, wurde bislang in der Literatur nicht herangezogen. Dieses Verfahren ermöglicht auch bei unregelmäßiger Teilnahme an den einzelnen Kontrollterminen das Nivellieren von möglichen Schwankungen der Messwerte zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. Während andere Studien meist die Probanden nur zweimal einbestellten, wurden unsere Teilnehmer im Mittel viermal untersucht. Gerade die Untersuchungen des Visus, Kontrastes und Gesichtsfeldes, sind stark von der Tagesform des Probanden abhängig. Mit Hilfe der Regressionsgeraden und ihrer Gleichung war es möglich, hypothetische Werte für Zeitpunkte in der Zukunft zu errechnen. So könnte in weiteren Studien eine Vorhersage für die Veränderungen der Parameter erarbeitet werden.

Bis auf das TMV und das vPMB ließen sich für alle strukturellen Werte signifikant negative Veränderungen über den Untersuchungszeitraum feststellen. Bei den funktionellen Werten schien nur das Kontrastsehen signifikant negative Veränderungen mit sich zu bringen.

6.5.3 Korrelation der funktionellen und strukturellen Verluste im Studienverlauf

Dass funktionelle Einschränkungen mit morphologischen Verlusten korrelieren, konnte nicht nur in den Untersuchungen zum Zeitpunkt t_0 nachgewiesen werden. Auch die dynamischen Veränderungen innerhalb des Beobachtungszeitraumes korrelierten miteinander. Die deutlichste Übereinstimmung zeigten Veränderungen der GCIPL mit funktionellen Veränderungen des Gesichtsfeldes. Je größer die Verdünnung der GCIPL war, desto deutlichere Einbußen wurden in der Perimetrie verzeichnet. Die Stärke des Effektes ist dabei als groß zu bezeichnen ($d\text{-GCIPL/HEP} = 0,68$). Veränderungen der GCIPL spiegelten sich gering auch in den Werten des Visus und Kontrastes wider ($d\text{-GCIPL/ Visus und Kontrast} = 0,24$).

Das Verhältnis der RNFL zu der Sehfunktion zeigte zwar ebenfalls eine relevante Korrelation, diese konnte aber als weniger deutlich eingestuft werden. ($d\text{-RNFL/Visus} = 0,14$; $d\text{-RNFL/HEP} = 0,43$)

Saidha kam mit ihrer Forschungsgruppe ebenfalls zu dem Ergebnis, das die GCIPL gegenüber der pRNFL der bessere Parameter zur Darstellung visueller Einbußen ist (Saidha 2011). In der longitudinalen Studie von Talman et al. Wurde nur der Zusammenhang des Verlustes der Sehfunktion mit Visus- und Kontrasteinschränkungen detektiert (Talman 2010).

6.5.4 Topographische Struktur-Funktionsanalyse mittels Kombination der OCT Aufnahmen und der HEP-Perimetrie

Auf die Gegenüberstellung der einzelnen Sektoren des RNFL mit den dazugehörigen Feldern des Gesichtsfeldes, sollte ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

Die Werte des temporalen und nasalen Sektors, korrelierten zu allen Zeitpunkten mit den Empfindlichkeitswerten der betreffenden Areale im Gesichtsfeld.

Diese Erkenntnis fand in anderen Arbeiten keine Zustimmung. 2007 bewertete Cheng mit seinen Kollegen die Korrelation zwischen der gesamten RNFL-Dicke und den Gesichtsfeldverlusten höher als bei der Betrachtung einzelner Quadranten innerhalb des Gesichtsfeldes. Diese Erkenntnis wurde auch von Trip et. Al bestätigt, nachdem er keinen Zusammenhang zwischen den temporalen Gesichtsfelddefekten und Atrophien im temporalen Sektor des RNFL feststellen konnte (Trip, 2005).

Allerdings wurden beide Studien mittels TD-OCT durchgeführt. Die hochauflösende

Bildregistrierung der SD-OCT–Technik ermöglichte uns präzisere Aufnahmen. Mit Hilfe der von uns angewandten Software-Verknüpfung konnten Fehler durch manuelle Hochrechnungen verhindert werden. In der massiven Weiterentwicklung der Technik in den letzten 10 Jahren, könnte eine Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse gefunden werden.

Bei der Subgruppenunterteilung konnten keine wesentlichen, signifikanten Unterschiede der Steigungstendenzen herausgearbeitet werden. Zwar wurden auch in Vergleichsstudien nur minimale Unterschiede der Abnahmen von MS Probanden mit und ohne Sehnervenerbeteiligung detektiert (Narayanan, 2014; Saidha, 2015), die zu kleine Fallzahl der Gruppen in unserer Studie lässt aber dennoch keine repräsentative Aussage zu.

Für die Probanden, die sich im Frühstadium der Erkrankung (ersten 10 Jahre) befanden, konnte eine deutlich stärkerer Verschlechterung aller Parameter über die Studiendauer verzeichnet werden (Beispiel mRNFL <10Jahre = -0.4 ; mRNFL > 10 Jahre = -0.04). Die 2016 veröffentlichte, longitudinale Studie von Balk, untermauert diese Annahme. (L. Balk, 2016) Khanifar et al. fanden ebenfalls heraus, dass die RNFL- Abnahme bei Probanden mit einer MS –Krankengeschichte über 5 Jahren gegenüber den Probanden kürzerer Manifestation verringert ist. (Khanifar, 2010)

6.6 Akute NNO

Bei einer akuten Entzündung des Sehnervs (NNO) kommt es zu einer neuro-axonalen Schädigung der Netzhaut. Diese erklärt sich durch einen retrograden Untergang der Nervenzellen. Aufgrund des unmyelinisierten Verlaufs der Axone in der Retina, ist eine direkte Visualisierung der axonalen Veränderungen mit Hilfe des OCT's möglich (Galetta, 2011).

Zusammenfassend konnten wir in unserer Einzelfallbetrachtung, die bereits gut dokumentierte Abnahme struktureller Parameter nach einer akuten NNO reproduzieren.

Erschwert ist die Differenzierung zwischen einer bedingt durch axonale Atrophie verdünnten RNFL und einem Verlust der Sehnervendicke, der durch eine anfängliche Schwellung des Sehnervs im Akutstadium der NNO verursacht wurde, liegt (Costello 2012; Costello, 2009; Petzold, 2014). Im Akutstadium könnte ein geschwollener Sehnervenkopf eine mögliche Schädigung maskieren, sodass die Detektion des genauen Zeitpunktes einer Reduktion der RNFL nicht möglich ist.

Aus diesem Grunde wählten wir in der Verlaufsbeschreibung eine Betrachtung in Differenz zum Partnerauge. Die Analyse zeigte bei 3 von 5 Probanden bereits zum Zeitpunkt t0 einen Verlust der RNFL gegenüber dem Partnerauge. Nach 3 Monaten konnte bei allen Probanden eine deutliche Abnahme im Vergleich zum kontralateralen Auge nachgewiesen werden (Differenz zum Partnerauge $12,8 \mu\text{m} \pm 4,02$). Analog zu anderen wissenschaftlichen Arbeiten konnte die max. Abnahme nach 6 Monaten beschrieben werden ($21 \mu\text{m} \pm 3,3$) (Costello 2008).

Bei den Probanden mit gesundem Partnerauge zeigte sich die GCIPL initial nicht erhöht. Folglich können wir die Studienlage bestätigen, dass die GCIPL nicht von anfänglichen Schwellungen betroffen sind (Syc 2012).

Auch variiert die GCIPL in der gesunden Population weniger stark als die RNFL (Mwanza 2011; Narayanan, 2014), sodass Messwerte dieser Schichten als sensibler gewertet werden können.

Britze et al. zeigten signifikante Atrophien der RNFL in den ersten 5 Wochen nach akuter NNO. Diese zeigten sich somit etwas früher als Verluste der RNFL. Auch diese Ergebnisse sind mit unseren Beobachtungen deckungsgleich. Zudem konnte gezeigt werden, dass die GCIPL als Prädiktor für die visuelle Sehfunktion dient (Syc, 2012). Um diese Vermutung zu bestätigen, wäre eine deutlich größere Anzahl an Probanden mit akuter Sehnervenentzündung nötig gewesen.

Im Volumenscan des papillomakulären Bündels zeigten alle Probanden ebenfalls eine deutliche Volumenreduktion im Verlauf nach akuter NNO. Dabei waren 3 Patienten zum Zeitpunkt t0 gegenüber dem Partnerauge geschwollen. Die maximale Atrophie wurde analog zur RNFL nach 6 Monaten detektiert. Nach 1 Jahr konnte bei allen Teilnehmern ein minimaler Anstieg des vPMB verzeichnet werden. Ob dies als ein Anhaltspunkt auf Vernarbungsprozesse und Gewebeumbauprozesse gesehen werden kann, sollte in Zukunft sicherlich diskutiert werden. In welchem Ausmaß die Zellen der Netzhaut sich neu organisieren, ist nicht ausreichend geklärt. Dass das visuelle System eine hohe Plastizität besitzt, konnte bereits nachgewiesen werden (Gallo 2015).

Die NNO führte bei allen Teilnehmern zu Beginn zu einer deutlichen Einschränkung der Sehfunktion. Während sich bei allen Probanden die Sehkraft im Verlauf des ersten Monats zwar wieder normalisierte, konnte keine vollständige Regeneration verzeichnet werden. Das Partnerauge schnitt bei allen Probanden in den 3 Sehtests nach 2 Jahren besser ab. Ähnliche

Einbußen konnten vor allem für das Farb- und Kontrastsehen in Vergleichsstudien nachgewiesen werden (Toosy, 2014).

6.7 Abschließende Beurteilung der Verwendung des OCT's in der klinischen Diagnostik bei MS Patienten

Nach der Auswertung unserer Studie konnte für uns geklärt werden, dass das OCT Teil der klinischen Routinediagnostik bei MS Patienten sein sollte. Vor allem für das Monitoring der retinalen Veränderungen über die Jahre bedarf es weiterer longitudinalen Studien. Das MRT nahm bislang eine zentrale Stellung in der Diagnostik ein. Allerdings konnte herausgefunden werden, dass dieses mit dem klinischen Behinderungsgrad nur schwach korreliert (Barkhof, 2002). Das OCT scheint in der Lage zu sein, die Lücke des klinisch-radiologischen Paradoxons zu schließen (Tim Sinnecker 2012). Im Rahmen der dargestellten Arbeit konnten Veränderungen der Netzhaut herausgearbeitet werden, die mit funktionellen Einbußen korrelieren. Die negativen Tendenzen der Morphologie der Netzhaut gehen mit einer Verschlechterung aller Werte und somit der subjektiven Sehfähigkeit einher.

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit es sinnvoll ist, einen Volumenscan für das PMB in den Praxisalltag zu integrieren, fehlen uns weitreichendere Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen. Wir konnten nur geringfügige Veränderungen über die Zeit detektieren. Im Rahmen des pRNFL-Scan kann das PMB automatisch segmentiert werden, sodass auch hier Aussagen über diesen getroffen werden können. Da der Volumenscan des PMB sehr zeitaufwändig ist, sehen wir eine zusätzliche Aufnahme somit nicht als sinnvoll an.

Es verbleiben nach Analyse unserer Ergebnisse offene Fragen. Interessant wäre zu wissen, wie sich die Steigungswerte weiterhin verändern. Könnten aus den Werten des OCTs im Anfangsstadium der Erkrankung, Vorhersagen über das weitere Sehvermögen getroffen werden? Ist der menschliche Körper dazu fähig, durch Umbauprozesse und neue Verknüpfungen den Zelluntergang zu kompensieren? Um auf diese Fragen eine Antwort zu finden, bedarf es auch in Zukunft zahlreicher Studien, die sich mit den neuro-axonalen Veränderungen im Krankheitsverlauf der MS und NMO beschäftigen.

7. Zusammenfassung

Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft kann mit Hilfe klinischer Messinstrumente keine detaillierte Aussage über den Behinderungsgrad, sowie die Prognose von MS- Patienten getroffen werden. Die Diskrepanz zwischen den Läsionen im MRT und der klinischen Symptomatik stellt im Klinikalltag häufig eine Herausforderung dar. Die optische Kohärenztomographie bietet die Möglichkeit, die nicht-myelinisierten, retinalen Strukturen direkt zu quantifizieren. Dabei steht die Verknüpfung mit dem funktionellen visuellen System im Focus der Wissenschaft.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob die mit Spektral-Domänen-OCT retinalen Veränderungen, mit Einbußen des Sehvermögens bei Probanden mit MS und NMO korrelieren. Zum Vergleich der morphologischen Architektur mit der Sehfähigkeit der Probanden, wurden die Ergebnisse des OCT mit den Messwerten des ETDRS-Visus-, und Pelly Robson-Kontrastsehens verglichen. Darüber hinaus wurde das Gesichtsfeld überprüft. Mit Hilfe eines Software-Programmes von HE konnte eine „Struktur- Funktionsmappe“ erstellt werden, bei der die Übereinstimmung der Gesichtsfeldausfälle in den zugeordneten Sektoren des OCT, mit den Verlusten der RNFL überprüft wurde. Neben dem pRNFL-Kreisscan, fanden Volumenaufnahmen der Makula und des PMB, in unserer Studie Anwendung. Die Untersuchungen wurden an 70 Augen von 35 Probanden in einem Untersuchungszeitraum von 4 Jahren durchgeführt. 5 Teilnehmer mit akuter NNO zum Studieneintritt wurden in einer Einzelfallbeschreibung über 2 Jahre gesondert analysiert. Die restlichen 30 Probanden, schlossen eine Kontrollgruppe aus 9 MS- Patienten ohne NNO, 5 NMO- und 16 MS- Patienten ein. Dabei wurden die Patienten in Subgruppen unterteilt: zum einen nach Anzahl der von Neuritis nervi optici (NNO) betroffenen Augen und zum anderen nach Art der demyelinisierenden Erkrankung.

Die Ergebnisse wurden mittels Korrelationsanalysen und linearer Regression ausgewertet. Im Gruppenvergleich diente die einfaktorielle Varianzanalyse.

Es zeigte sich am Anfang der Studie zu Zeitpunkt t0, dass alle Patienten mit/ ohne NNO niedrigere RNFL-Werte ($71,3 \pm 16,2\mu\text{m}$) hatten als Normalprobanden ($96,8 \pm 0,7\mu\text{m}$). In der Subgruppenunterteilung zeigten Patienten nach bilateraler NNO eine dünnere RNFL ($60,4 \pm 15,2\mu\text{m}$) und GCLIPL ($48,0 \pm 11,4\mu\text{m}$) verglichen mit NNO Augen bei Patienten mit unilateraler NNO (RNFL: $72,8 \pm 16,0\mu\text{m}$; GCLIPL: $58,1 \pm 10,3\mu\text{m}$) und gegenüber Augen bei

MS-Patienten ohne NNO (RNFL: $83,0 \pm 7,0\mu\text{m}$; GCL IPL: $66,1 \pm 7,1\mu\text{m}$). In der Subgruppenunterteilung nach Art der demyelinisierenden Erkrankung konnten in der Gruppe der MS Patienten mit NNO deutlich dünnere Werte (RNFL: $64,5 \pm 16,3\mu\text{m}$; GCL IPL: $50,8 \pm 10,6\mu\text{m}$) verzeichnet werden, als in der Gruppe bei NMO Patienten (RNFL: $72,0 \pm 17,4\mu\text{m}$; GCL/IPL: $59,2 \pm 14,4\mu\text{m}$). MS-Patienten ohne abgelaufene NNO in der Vorgeschichte zeigten auch dünnere RNFL-Werte im Vergleich zu Normalprobanden (RNFL: $13,8 \pm 7,0\mu\text{m}$)

Während des Studienverlaufs kam es zu signifikanten Abnahmen der gemessenen Parameter. Zur Bewertung der longitudinalen Veränderungen wurden Steigungswerte mittels einer Regressionsgeraden über alle Untersuchungszeitpunkte, sowie Differenzen nach 2 Jahren ermittelt.

Es kam es zu einer signifikanten Abnahme der RNFL und GCL IPL (RNFL: $t(30) = -3,09$ $p = 0.04$, $d = 0.56$; GCL IPL: $t(30) = -2,56$ $p = 0.016$, $d = 0.47$) und zu einer Verschlechterung insbesondere des Kontrastsehens ($t(30) = -2.34$, $p = 0.027$, $d = 0.43$). Zudem kam es im Verlauf zu einer Verschlechterung der Erkrankung und damit zu einer Zunahme des EDSS-Scores. ($t(30) = -2.29$, $p = 0.029$, $d = 0.42$).

Eine hohe Korrelation von strukturellen und funktionellen Veränderungen ergab sich für die Messung der GCL IPL mit Werten aus der HEP ($d = 0,68$). Die Ergebnisse belegen, dass die Atrophie des Sehnervs mit Einschränkungen des Sehvermögens einhergeht.

8. Abstract

According to current scientific findings, it is not possible to make a detailed statement about the degree of disability and the prognosis of MS patients with the help of clinical measuring instruments.

The discrepancy between the inflammatory lesions found with magnetic resonance imaging (MRT) and the clinical symptoms is often a challenge in the clinical practice. Optical coherence tomography offers the possibility to quantify non-myelinated retinal fibers with a scientific focus on the functional visual system.

The aim of this work is to examine if the retinal changes correlate with impaired eyesight of patients with MS and NMO. To set against the morphological architecture with the visual impairment, we compared the results of OCT with the measurements of ETDRS-Visus and Pelly Robson contrast sensitivity.

In addition, the field of vision was checked. With the help of the software program "HYEX", it was possible to create a "structure-function-map", that checked the coincidence of the scotoma with the losses of the RNFL.

In addition to the pRNFL circular scan, volume scans of the macula and PMB were used in our study. The examinations were performed on 70 eyes of 35 patients over a period of four year. Five participants had an acute NNO at the beginning of the study. They were analyzed separately in an individual case description over a period of two years. The remaining 30 participants consisted of a control group of nine MS patients without NNO, five NMO and 16 MS patients. The patients were divided into subgroups: they were divided by number of eyes that were affected by NNO and by type of demyelinating disease.

The results were evaluated using correlation and linear regression. For the group comparison we used one-way ANOVA.

At the beginning of the study, at the time t_0 , it was shown that all patients with and without NNO had lower RNFL values ($71.3 \pm 16.2 \mu\text{m}$) than normal subjects ($96.8 \pm 0.7 \mu\text{m}$). In the subgroup division, patients with bilateral NNO showed thinner RNFL ($60.4 \pm 15.2 \mu\text{m}$) and GCL IPL ($48.0 \pm 11.4 \mu\text{m}$) compared to NNO eyes of patients with unilateral NNO (RNFL: $72.8 \pm 16.0 \mu\text{m}$; GCL IPL: $58.1 \pm 10.3 \mu\text{m}$) and to eyes in MS patients without NNO (RNFL: $83.0 \pm 7.0 \mu\text{m}$; GCL IPL: $66.1 \pm 7.1 \mu\text{m}$). In the subgroup division by type of demyelinating disease, significantly lower values (RNFL: $64.5 \pm 16.3 \mu\text{m}$, GCL IPL: $50.8 \pm 10.6 \mu\text{m}$) were recorded in the group of MS patients with NNO than in the group with NMO patients (RNFL: $72.0 \pm 17.4 \mu\text{m}$; GCL / IPL: $59.2 \pm 14.4 \mu\text{m}$). MS patients with no previous history of NNO also showed lower RNFL values compared to normal subjects (RNFL: $13.8 \pm 7.0 \mu\text{m}$).

In the course of the study, there were significant decreases in the measured parameters. To evaluate the longitudinal changes, we used grading values over all examination times. Moreover, we determined the differences after two years.

There was a significant decrease in RNFL and GCIPL (RNFL: $t(30) = -3.09$ $p = 0.04$, $d = 0.56$, GCIPL: $t(30) = -2.56$ $p = 0.016$, $d = 0.47$) and a particularly strong deterioration of contrast vision ($t(30) = -2.34$, $p = 0.027$, $d = 0.43$). In addition, the disease worsened and the EDSS score increased ($t(30) = -2.29$, $p = 0.029$, $d = 0.42$).

The measurement of GCIPL with values from HEP ($d = 0.68$) showed a high correlation of structural and functional changes. These results suggested that atrophy of the optic nerve is associated with visual impairment.

As a conclusion RNFL-thinning in MS-patients increases with a positive history of ON, particularly after bilateral ON. Measurement of RNFL gives indirect information of the degree of MS-disease and can be used as diagnostic biomarker for severity of handicap.

9. Literaturverzeichnis

- Abegg, M., et al. (2014). Microcystic macular edema: retrograde maculopathy caused by optic neuropathy. *Ophthalmology*, 121(1), 142-149.
- Aboul-Enein, F., Kristoferitsch, W. (2006). Neuromyelitis optica: Klinisches Syndrom, Sonderform der Multiplen Sklerose oder Krankheitsentität? *J Neurol Neurochirurg Psych*, 7(3), 21-26.
- Aumüller, G., et al. (2014). *Duale Reihe Anatomie* (Vol. 3). Stuttgart: Thieme.
- Bach, M., Lachenmayr, B., Schiefer, U. (2011). Mitteilungen der DOG.Prüfung des Kontrast- oder Dämmerungssehens. *Der Ophthalmologe* 108, 1195-1198.
- Bach, M., et al. (2008). Photopisches Kontrastsehen. *Der Ophthalmologe*, 105(1), 46-59.
- Balcer, L., Frohman, E. (2010). Evaluating loss of visual function in multiple sclerosis as measured by low-contrast letter acuity. *Neurology*, 74(3), 16-23.
- Balk, L., et al. (2016). Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study. *J neurol*, 263(7), 1323-1331.
- Balk, L. J., et al. (2012). Microcystic macular oedema confirmed, but not specific for multiple sclerosis. *Brain*, 135(Pt 12), e226; author reply e227.

- Barkhof, F. (2002). The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr opin neurol*, 15(3), 239-245.
- Beck, R., et al. (2004). Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am j ophthamol*, 137(1), 77-83.
- Bender, A., et al. (2013). *Mediscript-Kurzlehrbuch Neurologie* (Vol. 1). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Bennett, J., et al. (2015). Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: seeing differences through optical coherence tomography. *Mult scler j*, 21(6), 678-688.
- Berlit, P. (2011). *Klinische Neurologie* (3 ed., Vol. 1). Berlin: Springer.
- Bock, M. (2013). *Quantifizierung des neurodegenerativen Status bei Patienten mit Multipler Sklerose durch optische Kohärenztomographie in Abhängigkeit zum visuellen Funktionszustand*. (Dissertation), Charité Universität Berlin, Berlin.
- Bock, M., et al. (2010). Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin neurol neurosurg*, 112(8), 647-652.
- Bock, M., et al. (2012). Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis. *British Journal of Ophthalmology*, 96(1), 62-67.
- Britze, J., Pihl-Jensen, G., Frederiksen, J. (2017). Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. *J neurol*, 264(9), 1837-1853.
- Burkholder, B., et al. (2009). Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 66(11), 1366-1372.
- Cantore, W. (1996). Optic neuritis. *Pa Med J*, 99, 96-98.
- Chan, J. (2002). Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul immunol inflamm*, 10(3), 161-186.
- Colenbrander, A. (2008). The historical evolution of visual acuity measurement. *Vis Imp Res*, 10(2-3), 57-66.
- Compston, A., Coles, A. (2008a). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502-1517.
- Compston, A., Coles, A. (2008b). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648), 1502-1517.
- Costello, F., et al. (2012). Sex-specific differences in retinal nerve fiber layer thinning after acute optic neuritis. *Neurology*, 79(18), 1866-1872.
- Costello, F., et al. (2009). Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *J neurol sci*, 281(1-2), 74-79.

- Costello, F., et al. (2008). Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler*, 14(7), 893-905.
- Curcio, C., et al. (1987). Distribution of cones in human and monkey retina: individual variability and radial asymmetry. *Science*, 236(4801), 579-582.
- Dahlmann, C., Patzelt, J. (2014). *Basics Augenheilkunde* (Vol. 3). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Darius, S., et al. (2010). Beurteilung der Kontrastempfindlichkeit. Ein Methodenvergleich. *Praktische Arbeitsmedizin*, 2010(21), 28-31.
- Dietze, H. (2008). *Die optometrische Untersuchung*. Stuttgart: Thieme.
- Dodel, R., Klockgether, T. (2010). *Lehrbuch Neurologie: ihr roter Faden durchs Studium nach der neuen ÄAppO* Stuttgart: Wiss. Verlag-Ges. Stuttgart.
- Erb, C., Schlote, T. (2010). *Medikamentöse Augentherapie*. Stuttgart: Thieme.
- Fernandes, D., et al. (2013). Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 120(2), 387-394.
- Ferris, F. L., 3rd, et al. (1982). New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol*, 94(1), 91-96.
- Fischer, A. J., Reh, T. A. (2003). Potential of Muller glia to become neurogenic retinal progenitor cells. *Glia*, 43(1), 70-76.
- Fisher, J., et al. (2006). Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*, 113(2), 324-332.
- Fjeldstad, C., Bembien, M., Pardo, G. (2011). Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography. *J clin neurosci*, 18(11), 1469-1472.
- Fritz, I. (2016). *Zusammenhang zwischen Kontrastempfindlichkeit und der Dicke einzelner Netzhautschichten bei an Multipler Sklerose erkrankten Patienten*. Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin.
- Frohman, E., et al. (2006). Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 5(10), 853-863.
- Frohman, E., et al. (2009). Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J neurol sci*, 282(1-2), 96-105.
- Frohman, E., et al. (2005). The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 4(2), 111-121.

- Gabilondo, I., et al. (2015). Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Ann neurol*, 77(3), 517-528.
- Galetta, K., et al. (2011). Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics*, 8(1), 117-132.
- Gallo, A., et al. (2015). Functional Plasticity of the Visual System in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, 79(6).
- Gelfand, J. M., et al. (2012). Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain*, 135(Pt 6), 1786-1793.
- Glauner, F., Patten, J. (2013). *Neurologische Differentialdiagnose*: Springer Berlin Heidelberg.
- Green, A., et al. (2010). Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain*, 133(6), 1591-1601.
- Greenberg, B., Frohman, E. (2010). Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord*, 3(3), 153-160.
- Grehn, F. (2012). *Augenheilkunde* (Vol. 31). Heidelberg: Springer.
- Hahn, G. A. (2012). *Kurzlehrbuch Augenheilkunde*: Thieme.
- Hamon, A., et al. (2016). Müller glial cell-dependent regeneration of the neural retina: An overview across vertebrate model systems. *Dev Dyn*, 245(7), 727-738.
- Hasler, S., Sturmer, J. (2012). First experience with the Heidelberg Edge Perimeter(R) on patients with ocular hypertension and preperimetric glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd*, 229(4), 319-322.
- Hassenstein, A. (2013). Das Auge als Fenster zum Gehirn- Quo vadis Neuroimaging. *ZPA Z Prakt Augenheilk*(34), 159-164.
- Heidelberg Engineering GmbH. (2012). Nsite Axonal Analytics TM : Gebrauchsanweisung Software Version 5.4. 48.
- Heidelberg Engineering GmbH. (2013). Spectralis HRA+ OCT: Gebrauchsanweisung Softwareversion 5.7 Art.-Nr. 97310-006 INT.DE13. Heidelberg.
- Heidelberg Engineering GmbH. (2014). Spektral-Domänen Optische Kohärenztomographie (SD-OCT). from <http://www.heidelbergengineering.com/germany/produkte/spectralis/technologie/spektral-domanen-oct/>
- Heidelberg Engineering GmbH. (2018, May 24). visual field test. Retrieved 06.06.2019, from <https://know-the-eye.heidelbergengineering.com/examinations/visual-field-tests/>
- Hein, T., Hopfenmüller, W. (2000). Hochrechnung der zahl an multiple sklerose erkrankten patienten in Deutschland. *Nervenarzt*, 71(4), 288-294.

- Henderson, A., et al. (2008). An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain*, 131(1), 277-287.
- Hirst, C., et al. (2009). Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(4), 386-392.
- Höllerhage, K. (2011). *Das menschliche Kontrastsehen-Vergleich zweier Testverfahren*. (Dissertation), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br., Freiburg.
- Huhn, K., et al. (2015). Optical coherence tomography in patients with a history of juvenile multiple sclerosis reveals early retinal damage. *Eur j neurol*, 22(1), 86-92.
- Inhoffen, W. (2010). Optische Kohärenztomographie. In H. Heimann & U. Kellner (Eds.), *Atlas des Augenhintergrundes* (Stuttgart: Thieme).
- Izatt, J., et al. (1994). Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch ophthalmol*, 112(12), 1584-1589.
- Jindahra, P., Petrie, A., Plant, G. T. (2009). Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain*, 132(3), 628-634.
- Karl, M. O., et al. (2008). Stimulation of neural regeneration in the mouse retina. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(49), 19508-19513.
- Kellner, U., Wachtlin, J. (2008). *Retina: Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*. Stuttgart: Thieme.
- Khanifar, A., et al. (2010). Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography. *Clin ophthalmol*, 4, 1007-1013.
- Kirsch, J. (2010). Auge-Sehorgan. In G. Aumüller, G. Aust, A. Doll, J. Engele, J. Kirsch, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt & F. Schmitz (Eds.), *Duale Reihe Anatomie* (2.Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag).
- Klistorner, A., et al. (2013). Axonal loss in non-optic neuritis eyes of patients with multiple sclerosis linked to delayed visual evoked potential. *Neurology*, 80(3), 242-245.
- Lachenmayr, B., et al. (2012). Gutachterliche Prüfung der Sehfunktion *Begutachtung in der Augenheilkunde* (Vol. 2). Heidelberg: Springer.
- Laible, M., et al. (2016). Adding Papillomacular Bundle Measurements to Standard Optical Coherence Tomography Does Not Increase Sensitivity to Detect Prior Optic Neuritis in Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS One*, 11(5), e0155322.
- Lang, G. (2008). *Augenheilkunde* (Vol. 4). Stuttgart: Thieme.
- Lennon, V., et al. (2005). IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J exp med*, 202(4), 473-477.

- Lüder, A., Böckelmann, I. (2011). Beurteilung des Zusammenhangs zwischen dem dynamischen Sehen und den Parametern statischer Visus sowie Kontrastempfindlichkeit1. *Praktische Arbeitsmedizin*, 2011(21), 22-27.
- Marschall, S., et al. (2011). Optical coherence tomography—current technology and applications in clinical and biomedical research. *Anal.Bioanal.Chem*, 400(9), 2699-2720.
- Martínez-Lapiscina, E., et al. (2014). Colour vision impairment is associated with disease severity in multiple sclerosis. *Mult scler j*, 20(9), 1207-1216.
- Mehta, J., Plant, G. (2005). Optical coherence tomography (OCT) findings in congenital/long-standing homonymous hemianopia. *Am J Ophthalmol*, 140(4), 727-729.
- Morad, J. (1926). II. über die Abhängigkeit der Sehschärfe bei Medien-trübungen vom Adaptationszustande. *Ophthalmologica*, 59(6), 344-353.
- Mwanza, J., et al. (2011). Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest ophthalmol vis sci*, 52(11), 7872-7879.
- Naismith, R., et al. (2009). Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology*, 72(12), 1077-1082.
- Narayanan, D., et al. (2014). Tracking changes over time in retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in multiple sclerosis. *Mult scler j*, 20(10), 1331-1341.
- Neurath, F., Lohse, A. (2010). *Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung* (Vol. 3). Stuttgart: Thieme.
- Noval, S., et al. (2006). Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand*, 84(6), 790-794.
- Oberwahrenbrock, T., et al. (2012). Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Multiple Sclerosis International*, 2012.
- Pandit, L., et al. (2015). Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult scler j*, 21(7), 845-853.
- Parisi, V., et al. (1999). Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest ophthalmol vis sci*, 40(11), 2520-2527.
- Park, K., Kim, J., Oh, S. (2014). Analysis of spectral domain optical coherence tomography measurements in optic neuritis: differences in neuromyelitis optica, multiple sclerosis, isolated optic neuritis and normal healthy controls. *Acta ophthalmol*, 92(1), 57-65.
- Pau, D., et al. (2011). Optic neuritis. *Eye (Lond)*, 25(7), 833-842.

- Pelli, D., Robson, J. (1988). The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vis Sci*, 3(2), 187-199.
- Petzold, A., et al. (2017). Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 16(10), 797-812.
- Petzold, A., et al. (2010). Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 9(9), 921-932.
- Petzold, A., et al. (2014). The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat rev Neurol*, 10(8), 447-458.
- Polman, C., et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69(2), 292-302.
- Quaid, P., Flanagan, J. (2005). Defining the limits of flicker defined form: effect of stimulus size, eccentricity and number of random dots. *Vis res*, 45(8), 1075-1084.
- Raasch, T., Bailey, I., Bullimore, M. (1998). Repeatability of visual acuity measurement. *Optom vis sci*, 75(5), 342-348.
- Ratchford, J., et al. (2009). Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology*, 73(4), 302-308.
- Regan, D., Silver, R., Murray, T. (1977). Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis--hidden visual loss: an auxiliary diagnostic test. *Brain*, 100(3), 563-579.
- Reichenbach, A., Bringmann, A. (2010). Müller cells in the healthy retina *Müller Cells in the Healthy and Diseased Retina* (Springer).
- Rodriguez, M., et al. (1995). Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*, 45(2), 244-250.
- Ruprecht, K. (2008). Akute Visusminderung. In A. Kampik & F. Grehn (Eds.), *Augenärztliche Differenzialdiagnose* (Stuttgart: Thieme).
- Sachsenweger, M., Klauß, V., Nasemann, J. (2002). *Duale Reihe Augenheilkunde* (Vol. 2). Stuttgart: Thieme.
- Saidha, S. (2011). Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain*, 134(Pt 2), 518-533.
- Saidha, S., et al. (2015). Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann neurol*, 78(5), 801-813.
- Saidha, S., et al. (2012). Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol*, 11(11), 963-972.

- Saidha, S., et al. (2011). Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler*, 17(12), 1449-1463.
- Schaudig, U. (2001). Optische Kohärenztomographie. *Der Ophthalmologe*, 98(1), 26-34.
- Schneider, E., et al. (2013). Optical coherence tomography reveals distinct patterns of retinal damage in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *PLoS One*, 8(6), e66151.
- Serbecic, N., et al. (2011). High resolution spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in multiple sclerosis: the first follow up study over two years. *PLoS One*, 6(5), e19843.
- Sergott, R., et al. (2007). The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J neurol sci*, 263(1-2), 3-14.
- Siger, M., et al. (2008). Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J neurol*, 255(10), 1555-1560.
- Sinnecker, T., et al. (2012). Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology*, 79(7), 708-714.
- Sinnecker, T., et al. (2015). Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning-an ultrahigh-field MR pilot study. *Eur radiol*, 25(1), 122-131.
- Sloan, L. (1951). Measurement of visual acuity; a critical review. *AMA Arch Ophthalmol*, 45(6), 704-725.
- Syc, S., et al. (2012). Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain*, 135(2), 521-533.
- Talman, L., et al. (2010). Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann neurol*, 67(6), 749-760.
- Toledo, J., et al. (2008). Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 14(7), 906-912.
- Toosy, A., Mason, D., Miller, D. (2014). Optic neuritis. *Lancet Neurol*, 13(1), 83-99.
- Trip, S., et al. (2005). Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann neurol*, 58(3), 383-391.
- Walter, S., et al. (2012). Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology*, 119(6), 1250-1257.
- Wingerchuk, D., et al. (1999). The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 53(5), 1107-1107.

Wolf-Schnurrbusch, U., et al. (2009). Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest ophthalmol vis sci*, 50(7), 3432-3437.

10. Abbildungslegende

Abbildung 1 :

Aufbau und Zelltypen der Retina aus Huppelsberg, 2013(Kurzlehrbuch Physiologie)

Abbildung 2 :

OCT- B-Scan, Segmentierung der Netzhaut (Abb. von Internet –Quelle : URL: <https://www.heidelbergengineering.com/media/e-learning/Totara/Dateien/pdf-tutorials> (Stand 2018-02-14)

Abbildung 3:

ETDRS-Visus Sehtafel im Studierzimmer

Abbildung 4:

Pelli-Robson-Chart im Studienzimmer

Abbildung 5:

Wahrnehmung der Illusion eines grauen Rings entlang der Grenze des Stimulus der FDF-Perimetrie (Heidelberg Engineering GmbH, 2018, May 24)Abb. von Internet – Quelle : URL: <https://spectralis-eyehealthcheck.heidelbergengineering.com/examinations/visual-field-tests/> (Stand 2019-06-07)

Abbildung 6:

Veranschaulichung der Segmentierung des Gesichtsfeld der HEP-Perimetrie in Sektoren des OCT

Abbildung 7:

Standart-Analyse des HEP- Perimeters

Abbildung 8:

Struktur-Funktionskarte zur Vergleichbarkeit des OCTs und der HEP- Perimetrie durch Projektion der Empfindlichkeitswerte auf den OCT Kreisscan

Abbildung 9:

Proband am OCT- Gerät

Abbildung 10:

In der Studie angewandte Untersuchungsverfahren des SD- OCT

b)- d) Volumenscan der Macula: b)TMV c) GCL d) IPL e) PMB 20 : Volumenscan des papillomarkulären Bündels

Abbildung 11:

Kohortenflussdiagramm

Abbildung 12:

Untersuchungsdauer der einzelnen Studienteilnehmer

Abbildung 13:

Turnus des Recalls der Probanden

Abbildung 14:

Funktionelle und strukturelle Ergebnisse im Gruppenvergleich der Subgruppen nach Anzahl von NNO betroffener Augen

Abbildung 15:

Funktionelle und strukturelle Ergebnisse im Gruppenvergleich der Subgruppen nach Art der Erkrankung

Abbildung 16:

Zusammenhang der Erkrankungsdauer mit der Untersuchung der Perimetrie und des Volumenscan des papillomakulären Bündels

Abbildung 17:

Zusammenhang der Parameter des visuellen Systems mit dem allgemeinen Behinderungsstatus (EDSS), die in der Korrelationsanalyse mindestens eine mittlere Korrelationsstärke ergaben

Abbildung 18:

Grafische Veranschaulichung der Ergebnisse der Korrelationsanalyse der Visuswerte mit den OCT-Markern

Abbildung 19:

Grafische Veranschaulichung der Ergebnisse der Korrelationsanalyse der Kontrastwerte mit den OCT-Markern

Abbildung 20:

Grafische Darstellung der strukturellen und funktionellen Veränderungen in der Longitudinalen

Abbildung 21:

Veränderung über die Zeit der 2 Patientengruppen (anwesend bei $t = 3$ Jahre) getrennt voneinander betrachtet

Abbildung 22:

Regressionsgerade über alle ermittelten Messergebnisse der Sehnervendicke mit Steigung (m) eines Beispielpatienten

Abbildung 23:

Korrelation der Steigung der Ganglienzellschicht + inneren plexiformen Schicht mit der Perimetrie

Abbildung 24:

Vergleich des von einer NNO betroffenen Auges mit dem gesunden Partnerauge nach 2 Jahren

Abbildung 25:

Verlauf der strukturellen Parameter mittels spectralis OCT der 5 Probanden nach akuter NNO

Abbildung 26:

Vergleich der Werte im RNFL- Kreisscan des Patienten A zu Zeitpunkt t_0 und nach 6 Monaten stellvertretend für alle 5 Probanden mit akuter NNO

Abbildung 27:

Verlauf der funktionellen Parameter mittels HEP- Perimetrie (a), Visustest der EDTRS-Buchstabentafel (b) und Kontrastsehens der Pelly Robson Chart (c)

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Visus in Anzahl der Buchstaben, Dezimal- und logMAR- Werten bei einem Abstand von 4 Metern moduliert nach (Ferris, 1982)

Tabelle 2:

Darstellung des Weber-Kontrastes in Bezug auf die erkannten Buchstaben auf der Pelli Robson Tafel

Tabelle 3:

Übersicht über die Subgruppen nach Anzahl der NNO betroffenen Augen unterteilt

Tabelle 4:

Übersicht über die Subgruppen nach der Art der Erkrankung unterteilt

Tabelle 5 :

Darstellung der Werte des pRNFL- Kreisscans zum Zeitpunkt t0 im Vergleich zu den Normwerten der Datenbank HE

Tabelle 6:

Darstellung der Werte TMV, GCIPL, Visus, Kontrast und HEP Perimetrie

Tabelle 7:

Darstellung der Subgruppenunterschiede nach der Anzahl von NNO betroffenen Augen

Tabelle 8:

Darstellung der Subgruppenunterschiede nach der Art der Erkrankung, MS ohne und mit Sehnervenerkrankung sowie NMO

Tabelle 9:

Korrelation des EDSS-Scores mit der Struktur und Funktion

Tabelle 10 :

Korrelation des Visus- und Kontrastsehens mit den OCT- Markern

Tabelle 11:

Vergleich des betroffenen Auges mit dem gesunden Partnerauge zum Zeitpunkt t 0

Tabelle 12:

Mittelwerte der Untersuchungsergebnisse zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Tabelle 13 :

Werte zum Zeitpunkt t0 der 2 Patientengruppen (anwesend bei t =3 Jahre) getrennt voneinander betrachtet

Tabelle 14:

Vergleich der Mittelwerte der 26 Probanden, die zu t0 und t2 Jahre anwesend waren

Tabelle 15:

Analyse der Steigung aller Probanden im Verlauf der Untersuchungsdauer

Tabelle 16:

Korrelation der Struktur- und Funktionsverluste im Untersuchungszeitraum

Tabelle 17:

Korrelation des temporalen und nasalen Sektors des pRNFL mit dem zugeordneten Bereich der Perimetrie

Tabelle 18:

Korrelation der Nervenfaserschichtdicke und des totalen Makulavolumens mit den Messwerten des Visus- und Kontrastsehens und der Perimetrie

Tabelle 19:

Kompensation der strukturellen Veränderungen a) Kategorisierung der Werte der gesamten Nervenfaserschichtdicke, des Visus und Kontrastes, b) Verhältnis von struktureller und funktioneller Beeinträchtigung

Tabelle 20:

Analyse der Steigung : Subgruppenunterteilung nach der Anzahl von NNO betroffenen Augen

Tabelle 21:

Analyse der Steigung : Subgruppenunterteilung nach der Art der Erkrankung, MS ohne und mit Sehnervenbeteiligung sowie NMO

Tabelle 22:

Analyse der Steigung von Erkrankungsdauer abhängig

Tabelle 23:

Vergleich des NNO betroffenen Auges mit dem gesunden Partnerauge hinsichtlich der Veränderung über die Zeit

12. Anhang

Anhang 1: Tests auf Normalverteilung und Varianzenhomogenität Subgruppen nach Anzahl der NNO betroffenen Augen bezüglich Alter, Erkrankungsdauer und EDSS-Score

	Shapiro-Wilk (<i>p</i> -Werte)	Levene-Test (<i>p</i> -Werte)	maximale Cook- Distanz
Alter	.645	.280	.27
Erkrankungsdauer	.062	.264	.20
EDSS	.019	.331	.28

Anhang 2: Tests auf Normalverteilung und Varianzenhomogenität Subgruppen nach Art der demyelinisierenden Erkrankung bezüglich Alter, Erkrankungsdauer und EDSS-Score

	Shapiro-Wilk (<i>p</i> -Werte)	Levene-Test (<i>p</i> -Werte)	maximale Cook- Distanz
Alter	.541	.281	.16
Erkrankungsdauer	.074	.276	.19
EDSS	.142	.008	.38

Anhang 3 : Tests auf Normalverteilung und Varianzenhomogenität Subgruppen nach Anzahl der NNO betroffenen Augen bezüglich struktureller und funktioneller Parameter

	Shapiro-Wilk (<i>p</i> -Werte)	Levene-Test (<i>p</i> -Werte)	maximale Cook- Distanz
<i>strukturell</i>			
RNFL			
• RFNL	.081	.172	.17
• Sektor T	.718	.148	.15
• Sektor N	.022	.230	.24
TMV	.738	.387	.16
GCIPL	.507	.281	.19
PMB	.617	.453	.13
<i>funktionell</i>			
Visus_logMAR	.003	.023	.27
Kontrast_logCS	.263	.024	.17
HEP			
• HEP	.500	.236	.29
• Sektor T	.493	.031	.28
• Sektor N	.100	.135	.31
EDSS	.019	.331	.28

Anhang 4: Tests auf Normalverteilung und Varianzenhomogenität Subgruppen nach Art der demyelinisierenden Erkrankung bezüglich struktureller und funktioneller Parameter

	Shapiro-Wilk (<i>p</i> -Werte)	Levene-Test (<i>p</i> -Werte)	maximale Cook- Distanz
<i>strukturell</i>			
RNFL			
• RFNL	.435	.032	.37
• Sektor T	.544	.144	.20
• Sektor N	.735	.152	.23
TMV	.712	.943	.26
GCIPL	.525	.076	.35
PMB	.769	.453	.33
<i>funktionell</i>			
Visus_logMAR	.002	.013	.60
Kontrast_logCS	.161	.007	.35
HEP			
• HEP	.276	.090	.51
• Sektor T	.090	.036	.49
• Sektor N	.050	.009	.49
EDSS	.142	.008	.38

Anhang 5: Analyse der Steigung nach Subgruppen unterteilt a) Subgruppenunterteilung nach der Anzahl von NNO betroffenen Augen

	Shapiro-Wilk (<i>p</i> -Werte)	Levene-Test (<i>p</i> -Werte)	maximale Cook-Distanz
<i>strukturell</i>			
RNFL			
• RFNL	< .001	.912	.46
• Sektor T	< .001	.468	.53
• Sektor N	< .001	.692	.48
TMV	< .001	.040	.90
GCIPL	< .001	.530	.51
PMB	.001	.939	
<i>funktionell</i>			
Visus_logMAR	.001	.003	.46
Kontrast_logCS	< .001	.032	.49
HEP			
• HEP	.004	.378	.48
• Sektor T	< .001	.168	.53
• Sektor N	< .001	.167	.63
EDSS	< .001	.087	.64

Anhang 6: Analyse der Steigung nach Subgruppen unterteilt b) Subgruppenunterteilung nach der Erkrankungsart

	Shapiro-Wilk (<i>p</i> -Werte)	Levene-Test (<i>p</i> -Werte)	maximale Cook-Distanz
<i>strukturell</i>			
RNFL			
• RFNL	< .001	.142	0.96
• Sektor T	< .001	.020	1.27
• Sektor N	< .001	.045	1.18

TMV	< .001	< .001	2.24
GCIPL	.001	.001	1.00
PMB	.001	.368	1.00
<i>funktionell</i>			
Visus_logMAR	.007	.005	0.47
Kontrast_logCS	< .001	.786	0.47
HEP			
• HEP	.069	.062	0.93
• Sektor T	.016	.007	1.07
• Sektor N	< .001	.010	1.33
EDSS	< .001	.040	0.36

Anhang 7: Analyse der Steigung nach Subgruppen Erkrankungsdauer

	Shapiro-Wilk (<i>p</i> -Werte)		Levene-Test (<i>p</i> -Werte)
	Patientengruppe1	Patientengruppe2	
<i>strukturell</i>			
RNFL			
• RFNL	.048	.059	.000
• Sektor T	.002	.000	.041
• Sektor N	.193	.739	.000
TMV	.000	.546	.016
GCIPL	.002	.002	.053
PMB	.049	.001	.387
<i>funktionell</i>			
Visus_logMAR	.000	.000	.970
Kontrast_logCS	.000	.000	.733
HEP			
• HEP	.183	.002	.825
• Sektor T	.365	.000	.934
• Sektor N	.365	.000	.948
EDSS	.008	.098	.000

13. Eidesstattliche Versicherung

Hönig, Nadine

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 01.10.2020

Nadine Hönig

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

14. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Oliver Ehrt für die Unterstützung meines Promotionsvorhabens bedanken. Durch seine Expertise und Ratschläge war es mir möglich, die Fülle an erhobenen Daten geordnet und systematisch auszuwerten. Für die Bearbeitung des Themas, die intensive fachliche Betreuung und stetig konstruktive Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit, möchte ich mich besonders bei Frau Dr. Kathrin Hartmann bedanken. All die wertvollen Ideen ihrerseits und die anregenden Diskussionen mit ihr, haben die Promotionsarbeit erst möglich gemacht.

Ich danke der Firma Heidelberg Engineering, insbesondere Alexandra Kniele und Heiko Weikert, für die stete Hilfe bei Rückfragen bezüglich der Geräte und Software.

Ferner danke ich Herrn Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Phys. Markus Schaumberger für die Unterstützung im Bereich der Statistik und Datenauswertung.

Mein herzlicher Dank geht zudem an das gesamte Team im ADZ der Augenklinik München Innenstadt. Vor allem Frau Brenners Unterstützung in der praktischen Ausführung der Experimente waren für diese Arbeit unabdingbar.

Ganz besonderer Dank gilt letztendlich allen Probanden, die mit viel Geduld und Ausdauer über die Jahre hinweg an dieser Studie teilgenommen haben.